

BEITRÄGE ZUR PATHOLOGIE
DER HÄMATOGENEN METASTASIERUNG DES MAMMAKARZINOMS

Untersuchungen an 141 obduzierten Fällen

HERMANN A. TRAUTH

1975

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)
und aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Fulda
(Direktor: Prof. Dr. R. Bässler)

BEITRÄGE ZUR PATHOLOGIE
DER HÄMATOGENEN METASTASIERUNG DES MAMMAKARZINOMS

Untersuchungen an 141 obduzierten Fällen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen



vorgelegt von

HERMANN A. TRAUTH

aus Edenkoben

1974

Fachbereichsdekan: Professor Dr. R. Wolf
Referent: Professor Dr. R. Bässler
Korreferent: Professor Dr. V. Friedberg
Tag der mündlichen Prüfung: 18. November 1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 6132 / 57 11



MEINER LIEBEN FRAU



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG	1
2. UNTERSUCHUNGSGUT	3
3. METHODEN	6
3.1. Obduktion und pathohistologische Beurteilung	6
3.2. Statistische Untersuchungsverfahren	6
4. ERGEBNISSE	9
4.1. Altersverteilung	9
4.2. Topik der Metastasierung	12
4.3. Häufigkeitsrelationen und -korrela- tionen der hämatogenen Metastasen	18
4.4. Alter und Metastasierung	22
4.5. Metastasierung und Krankheitsdauer	26
4.6. Die okkulten Mammakarzinome	30
4.7. Das Narbenrezidiv	34
4.8. Topik, Pathomorphologie und Häufig- keit der Organmetastasen	35
4.8.1. Pleura parietalis	35
4.8.2. Pleura visceralis	35
4.8.2.1. Seitenverteilung der Lungenmetastasen	36
4.8.3. Lebermetastasen	37
4.8.4. Metastasen in den Nieren	40
4.8.5. Nebennieren-Metastasen	40

4.8.6.	Metastasen in der Haut	44
4.8.6.1.	Der sog. Cancer en cuirasse	46
4.8.7.	Metastasen im Genitalbereich	47
4.8.7.1.	Ovarien	47
4.8.7.2.	Uterus	49
4.8.7.3.	Adnexe und DOUGLAS-Raum	50
4.8.7.4.	Häufigkeitsrelationen der Metastasen im Genitalbereich	50
4.8.7.5.	Metastasen in der Plazenta	52
4.8.8.	Metastasen in Magen und Darm	53
4.8.9.	Metastasen im Zentralnervensystem	57
4.8.9.1.	Gehirn	57
4.8.9.2.	Rückenmark	59
4.8.9.3.	Hypophyse	59
4.8.10.	Metastasen im Herzmuskel	62
4.8.11.	Skelet-Metastasen	62
4.8.11.1.	Laborchemische Auswirkungen der Skeletmetastasen	67
4.8.11.2.	Lebenserwartung bei Skeletmetastasen	73
4.9.	Krankheitsdauer in Abhängigkeit vom Alter der Frauen	75
4.10.	Reihenfolge des Auftretens hämatoge- ner Metastasen	
4.11.	Todesursachen bei Mammakarzinom	81
4.12.	Krankheitsdauer und Todesursache	82
4.13.	Seitenverteilung der Brustdrüsen- krebse	87
4.14.	Körpergewicht der Verstorbenen	88
5.	ZUSAMMENFASSUNG	90
6.	LITERATUR	94
7.	LEBENS LAUF	104

1. EINLEITUNG

Die Tatsache, daß das Mammakarzinom in den industrialisierten Ländern Westeuropas und in den Vereinigten Staaten zu den häufigsten malignen Tumoren des weiblichen Geschlechtes zählt, hat das zeitweilig in den Hintergrund getretene Interesse seit einigen Jahren neu belebt. Umfangreiche epidemiologische Studien haben das klinische Erkrankungsbild dieses Karzinoms in bestimmten Bevölkerungsgruppen und geographischen Regionen vervollkommenet und neue Gesichtspunkte aufgezeigt. Die morphologische Forschung bemüht sich um einheitliche Klassifikationen und um verbindliche Maßstäbe in der Tumordiagnostik. Dabei zeichnen sich gegenwärtig auch pathophysiologische Kriterien der Tumordifferenzierung ab, die auf die hormonale Sensibilität des Mammakarzinoms und immunpathologische Aspekte zielen. Hier könnten für die operative oder medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms neue Behandlungschancen gewonnen werden. Auch angesichts dieser Entwicklungen werden vor allem der Radiologe und der Pathologe mit jenen Fällen konfrontiert, in denen der Tumor die Organgrenze überschritten und zu Absiedelungen in Lymphknoten oder zu Fernmetastasen geführt hat. Ausmaß und Eigenart der Metastasierung festzulegen ist seit alters Aufgabe der pathologischen Anatomie durch die Sektion. Es liegen jedoch nur verhältnismäßig wenige systematische Studien über die Metastasierungsformen bei Mammakarzinomen vor, aus denen die Gesetzmäßigkeiten der Tumorausbreitung abgelesen werden könnten. Daher sind vergleichend mit dem Schrifttum die im Verlaufe von 12 Jahren im Pathologischen Institut der Universi-

tät Mainz obduzierten Fälle mit metastasierenden Mammakarzinomen einheitlich beurteilt und statistisch ausgewertet worden. Dabei ging es nicht nur um eine Festlegung von Häufigkeit und Lokalisation der Metastasen, sondern darum, aus der Silhouette der Tumorausbreitung Einsichten über Verlaufsformen oder Typen der Metastasierung bei diesem Geschwulstleiden zu gewinnen. Für die klinische Diagnostik schien es wichtig festzustellen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit weiterer hämatogener Metastasen ist, wenn in einem Organ die Metastase eines Mammakarzinoms nachgewiesen wurde. Rückschauend auf die Krankheitsverläufe werden Zeitdauer und Metastasierung, Korrelationen zum Lebensalter, Frequenz und Morphologie der Metastasen in einzelnen Organen beschrieben.

Die methodischen Voraussetzungen für diese Arbeit sind im Zusammenwirken mit dem Institut für Statistik und medizinische Dokumentation der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. Dr. S. Koller) erarbeitet worden. Herrn Dr. Scheidt sei für sachkundige Beratungen an dieser Stelle gedankt.

2. UNTERSUCHUNGSGUT

Diesen Metastasierungsstudien liegen 141 Sektionsprotokolle des Pathologischen Instituts der Universität Mainz zugrunde. Von 1960 bis 1972 sind 141 Frauen mit Mammakarzinomen obduziert worden, wobei das Tumorleiden nicht in allen Fällen die Todesursache darstellte. In Tab. 1 sind Zahl und ansteigende Häufigkeit der Beobachtungen pro Jahr aufgeschlüsselt.

Tab. 1: Obduzierte Mammarkarzinomfälle nach Sektionsjahr

	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972
Zahl der Mamma-Ca	3	6	8	18	7	11	14	15	14	10	17	12	11
Sektionszahl	613	662	831	978	1334	1011	1011	945	1193	1202	1137	1183	1192
Verhältnis- wert 1 :	206,5	110,4	92,3	54,2	190,0	92,0	72,2	63	85	120,2	66,8	98,6	108

In 60 Fällen konnten anhand der Krankenblätter klinische Parameter in die Beurteilung einbezogen werden. Lückenhafte Angaben sind durch unzulängliche Dokumentationen und zeitweilige Behandlung in verschiedenen Krankenhäusern zu erklären.

In der Mehrzahl der Fälle (n = 115) lag bei der Sektion ein Zustand nach Ablatio mammae und Nachbestrahlung vor. Über die angewendete Therapie vgl. Tab. 2.

Tab. 2: Angaben zur angewendeten Therapie

Therapeut.Maßnahmen	ja	nein	keine Angabe	Σ
Amputation	115	18	-	133
Nachbestrahlung	71	23	39	133
Bestrahlung	16	38	79	133
Zytostatika	39	30	64	133
Glu&corticoide	6	52	75	132
Androgene	26	38	69	133
Östrogene	2	55	76	133
Hypophysenausschaltung	13	42	78	133
Ausschaltung der Ovarien	21	38	74	133

Bemerkungen zu Tab. 2: Angaben sind als ja-nein gewertet. Der Terminus "Keine Angabe" besagt lückenhafte oder ungenaue Dokumentation der Klinik. - "Nachbestrahlung" gilt als unmittelbare postoperative Therapie, "Bestrahlung" bedeutet Rezidiv-Behandlung. "Zytostatika" umfaßt die Gesamtheit der medikamentösen zytostatischen Therapie. Diese Angaben stützen sich auf Krankenblätter und Arztberichte zur Obduktion der Obduktionsfälle bis 1971 einschließlich. -

3. METHODEN

3.1. Obduktion und pathohistologische Beurteilung

Alle verwerteten Sektionsprotokolle beziehen sich auf Totalsektionen mit Untersuchung des Gehirns und des Knochensystems: Wirbelsäule, rechter Femur, Schädelkalotte, Rippen, Sternum. Alle Befunde wurden makroskopisch erhoben und zu-
meist histologisch kontrolliert. Besonderheiten werden hervorgehoben.

3.2. Statistische Untersuchungsverfahren

Die statistischen Erhebungen basieren auf den Angaben der Sektionsprotokolle, der Arztberichte zur Sektion und den pathologisch-anatomischen Diagnosen. Angaben über die Krankheitsverläufe entstammen den Krankenblättern und Arztbriefen. Die Terminologie der Sektionsdiagnosen ist einheitlich. Alle Angaben sind auf einen Fragebogen übertragen und verschlüsselt worden.

Der hierfür verwendete Fragebogen (vgl. Anlage) enthält folgende Angaben bzw. Fragestellungen:

Fortlaufende Nummerierung für diese Studien und die Sektionsnummer, das Alter zum Zeitpunkt des Todes.

Die sog. Laufzeit des Mammakarzinoms: Unter diesem Begriff wird diejenige Zeitdauer verstanden, die die Erkrankte nach der Erstbehandlung (i.d.R. Ablatio mammae) des Krebsleidens bis zu ihrem Tode gelebt hat. Diese Laufzeit (Lz) ist ausgedrückt in ganzen Jahren, wobei das kalendarische Jahr als Einheit gilt; Angaben pro Jahr in Dezimalzahlen. Synonym wird der Begriff der Krankheitsdauer verwendet; bei Zahlenangaben stets in Jahren mit arabischen Zahlen.

Die Todesursachen sind in folgender Form verschlüsselt worden:

- a) Tod durch Metastasierung
- b) Tod durch Komplikation im Verlaufe der Tumorbehandlung (postoperative Lungenembolie, Narkosezwischenfall u.ä.)
- c) Tod durch ein zweites Grundleiden bei fehlenden oder vorhandenen Metastasen durch das Mammakarzinom. Frage des Zweitumors und des zeitlichen Intervalles nach Erkennung des Mammakarzinoms (5 Jahre Überlebenszeit ohne Metastasen).

Weitere Angaben:

Histologische Klassifikation basiert auf der Pathohistologie der Probeexzisionen, Amputationspräparate und Sektionshistologie.

Seitenverteilung der Primärtumoren wurde entsprechend verschlüsselt. Dabei wurde auf eine Wertung Primärtumor - Metastase bei beidseitigen Karzinomen verzichtet.

Organ-Metastasierung. Die Verteilungsmuster gehen aus Abb. 3 und Tab. 3 hervor. Detaillierte Angaben der Skeletmetastasen, d.h. ob osteoplastische oder osteoklastische Absiede-

lungen oder Mischformen vorliegen, wurden zusätzlich verschlüsselt.

Alle Fragen sind "Alternativfragen". "Keine Angabe" bedeutet, daß keine Antwort möglich war (abgekürzt K.A.).

Alle diese auf Fragebogen verschlüsselten Angaben wurden auf Lochkarten übertragen, deren Auswertung durch die elektronische Rechenanlage der Universität Mainz erfolgte. Sortier- und Rechenfehler wurden durch Kontrollen und Vergleiche, ferner durch doppelte Ausrechnung vermieden.

4. ERGEBNISSE

4.1. Altersverteilung

Bei 5-Jahresgruppen (Abb. 1) liegt der Häufigkeitsgipfel der 141 untersuchten Fälle zwischen dem 60. und 64. Jahr; ein zweiter Gipfel liegt bei 50 - 54 Jahren und ein dritter bei 70 - 74 Jahren.

Die jüngste Frau war 26, die älteste 88 Jahre alt. - Bei 1-Jahresgruppen wurde ein Maximum zwischen dem 53. und 65. Jahr ermittelt, bei 10-Jahresgruppen zwischen 55 und 64 Jahren.

In Abb. 2 zeigen die schwarzen und schwarz umrandeten weißen Felder die Zahl der durch das Mammakarzinom verstorbenen Frauen an, die gepunkteten Felder die an interkurrenten Leiden mit Metastasen Verstorbenen; die schraffierten Felder zeigen einen Zustand nach Mammakarzinom ohne Metastasen an, während die schwarz karierten Felder die Zahl der "geheilten" Patientinnen (5-Jahres-Rate) angibt. Dabei ist in höherem Alter eine größere Zahl jener Fälle mit interkurrentem Tod ohne Metastasen zu beobachten.

In kausalem Zusammenhang mit der Erkrankung an Mammakarzinomen verstarben von 141 Frauen (= 100 %) 116 Frauen, d.h. 82,3 %; 6 Frauen, d.h. 4,3 % waren durch ein unabhängig vom Mammakarzinom entstandenes Leiden verstorben und wiesen bei der Sektion jedoch Metastasen auf. Der Tod hat in diesen

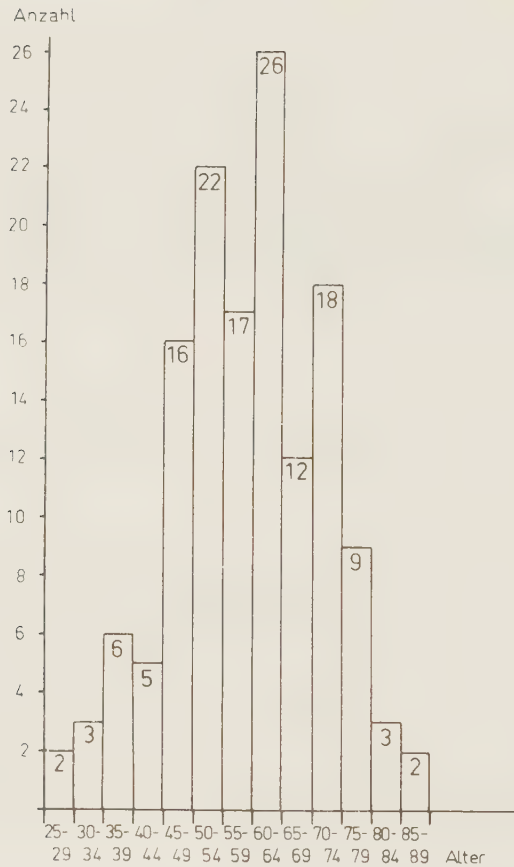


Abb. 1: Altersverteilung der 141 untersuchten Fälle mit metastasierendem Mammakarzinom.

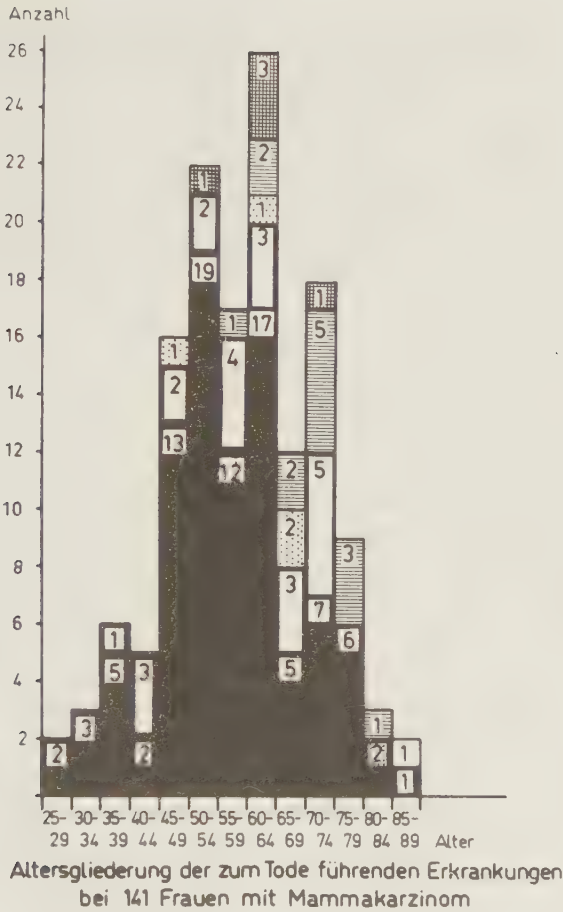


Abb. 2: Altersgliederung der zum Tode führenden Erkrankungen bei 141 Frauen mit Mammakarzinom.
(Erläuterung s. Text S. 9, Abs. 3)

Fällen den natürlichen Ablauf des Tumorleidens nur unterbrochen und nach COLLINS (1965) daher nicht beeinflusst.

19 Frauen, d.h. 13,5 % verstarben unabhängig vom Mammakarzinom ohne Metastasen.

4 Frauen, d.h. 2,8 % verstarben nach mehr als 5 Jahren nach Ablatio mammae. Diese Frauen sollten jedoch nicht - wie in vielen Statistiken - als "geheilt" bezeichnet werden.

4.2. Topik der Metastasierung

Es ist keine Frage, daß für die Prognose des Mammakarzinoms die Metastasierung in die regionalen Lymphknoten von entscheidender Bedeutung ist. Nahezu alle therapeutischen Erfahrungen und alle angewendeten Heilmethoden orientieren sich zuerst an diesem Parameter. - Die hämatogene Metastasierung tritt demgemäß in ihrer Bedeutung und im Hinblick auf deren literarische Würdigung in den Hintergrund. Das wird dadurch verständlich, daß Fernmetastasen erst in späteren Phasen des Tumorleidens beobachtet werden, wenn erste diagnostische und therapeutische Entscheidungen gefallen sind. Aus dem Verteilungsmuster dieser Geschwulstabsiedelungen werden Verlaufsformen des Tumors deutlich, die im Vergleich zu den Angaben des Schrifttums aus der Sicht der pathologischen Anatomie neu aufgezeigt werden.

Die untersuchten 141 Fälle wurden nach der Verteilung der Metastasierung auf 46 verschiedene Organe und Organsysteme

analysiert und die Ergebnisse graphisch und numerisch dargestellt (Abb. 3). Die Häufigkeitsangaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv der Frauen mit Mammakarzinom. Es wurden zusätzlich Häufigkeit und Lokalisation der Körperhöhlenergüsse, die Zahl und Häufigkeit des Ikterus unterschiedlicher Pathogenese aufgeführt. Bei 18 Fällen mit Ikterus fanden sich keine Gallengangsstenosen und einmal Lebermetastasen.

Aus Abb. 3 geht nach eigenen Untersuchungen hervor, daß die bevorzugten Metastasierungsorte außer den regionalen Lymphknoten (in 50 %) die Pleura visceralis der Lunge (in 47 %) mit Pleuraerguß (in 36 %), des Skeletsystems (mit 50 %) und Leber mit Gallenwegen (in 48 %) sind. Bemerkenswert häufig sind Peri- und Epikard (in 28 %), Nebennieren (in 19 %) und Darm mit Gekröse (in 18 %) beteiligt.

	Metastasen		KA		Häufigkeit (%)
	n	%	n	%	
Narbenrezidiv	16	11	2	2	
Lymphknoten					
cervical/submandibulär	22	16			
axill./supraclav./mediastinal	71	50			
bronchopulmonal	25	18			
Oberbauch	44	31			
abdominal/paraortal	40	28			
sacral/iliacal	9	6			
inguinal	3	2			
Armdämen	14	10			
Pleura visceralis/Lunge					
beidseitig	66	47			
tumorseitig	13	9			
gegenseitig	3	2			
einseitig bei bilat. Karzinose	1	1			
Pleura parietalis					
beidseitig	39	28	2	2	
tumorseitig	9	6			
gegenseitig	3	2			
einseitig bei bilat. Karzinose	2	2			
Exsudat d. Pleurahöhlen	51	36			
Pericard/Epicard	40	28			
Myocard	4	3			
Diaphragma	14	10			
Peritoneum	24	17	1	1	
Aszites	12	9			
Leber u. Gallenwege	68	48	1	1	
Milz	11	8			
Nieren	14	10			
Retropériton./ableit. Harnwege	8	6			
Nebennieren	26	19			
Pankreas	7	5			
Schilddrüse	10	8			
Uterus	5	4	1	1	
Ovarien	9	7			
Adnexe/DOUGLAS	14	10			
Oesophagus/Magen	6	4	1	1	
Darm/Mesenterium	11	18	1	1	
Skelettsystem	70	50	4	3	
Femur (re)	37	26	5	4	
Wirbelstule	61	43	4	3	
Rippen/Sternum	29	21	2	2	
Schädel	8	6			
Gehirn/Rückenmark	27	19	5	4	
Haut					
Thorax	19	13			
Abdomen	8	6			
Rücken u. Extremitäten	5	4			
"Caner en cuirasse"	5	4			
Skelettmuskel	9	6			
	141	100	141	100	

Abb. 3: Topik und Häufigkeit der Metastasen bei Mammakarzinom.

Vergleichende Untersuchungen zu diesen Fragen liegen von KITAIN (1922), WARREN u. WITHAM (1933), TURNER u. JAFFE (1940), SAPHIR u. PARKER (1941), WALTHER (1948), ABRAMS (1950) und SMULDERS (1960) vor. Die von HAAGENSEN (1971) aufgestellte Tabelle wurde in Tab. 3 durch die eigenen Beobachtungen ergänzt. Dabei beziehen sich die Angaben in Spalte 1 auf das gesamte Untersuchungsgut von 141 Fällen; in Spalte 2 mit 116 Fällen sind nur diejenigen Frauen aufgeführt, die an unmittelbaren Folgen des Karzinoms verstorben sind. - Die Zahlendifferenz betrifft 6 Fälle, die bei einem Mammakarzinom an einer unabhängigen zweiten Krankheit mit Metastasen verstorben sind und 19 Fälle, die nach einem Mammakarzinom ohne Metastasen verstorben sind.

Tab. 3: Metastasenverteilung und Häufigkeit des Mammakarzinoms.

Vergleich der eigenen Ergebnisse mit dem Schrifttum

(modifiz. n. HAAGENSEN, 1971).

Autor	KITAIN (1922)	WARREN u. WITHAM (1933)	TURNER u. JAFJE (1940)	SAPHIR u. PARKER (1941)	WALTHER (1948)	ABRAMS (1950)	HAAGEN- SEN (1955)	Pathol. Institut Mainz 1960-72	
Zahl der Fälle	41	160	105	43	186	167	100	141	116
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Organ:									
Lungen	54	59	62	65	62	77	69	59	71
Leber	63	58		56	35	61	65	48	59
Nebennieren	27	31		41	8	54	49	19	22
Nieren	17			14	9	13	17	10	12
Milz	7	14		23	3	17	17	8	9
Pankreas	7			11	3	14	17	5	6
Ovarien	17	9		16	4	23	20	6	8
Gehirn	9			9	6	29	22	19	22
Schilddrüse					8	5	24	8	9
Herz						8	11	3	3
Diaphragma				14		25	11	10	12
Pericard	5			21		35	19	28	34
Pleura (pariet.)	63	37		23		65	51	38	46
Intestinum							18	8	9
Peritoneum	19	12		9		25	13	17	21
Uterus							15	4	4
Cervical/ Submandib. Lymph Knot.								16	19
Mediastinal Lymph Knot.				32		66		50	60

Peritoneal Lymph Knot.		72		26			76	6131	87
Retroperi- ton.Lymph Knot.				32		44		28	
Inguinal Lymph Knot.				7		2		2	
Skelet	56	44	57		47	73	71	50	59
Haut		39		7	1	19	30	17	21
Narbenrezi- div								11	14
keine									
Metastasen	2	5		7	12		2	15	6

4.3. Häufigkeitsrelationen und -korrelationen der hämatogenen Metastasen

Beziehungen zwischen Häufigkeit der Organmetastasen und gleichzeitig bestehenden Absiedelungen in anderen Organen gehen aus Tab. 4 hervor. Diese Relationen verfolgen das Ziel, daß bei Feststellung einer Metastase in einem Organ mit hoher Wahrscheinlichkeit Metastasen auch in anderen Organen erwartet werden können (Metastasierungsmuster). Es ist naheliegend, daß bei Leberpunktion, Milzszintigraphie oder Röntgen-Untersuchungen der Nachweis einer Metastase damit auch klinische Konsequenzen gewinnt.

In dieser tabellarischen Zusammenstellung wurden die festgestellten Metastasen pro Organ = 100 % gesetzt und die übrigen Lokalisationen damit verglichen (Tab. 4 Spalte II-VI). Ferner wurden diese Angaben mit Zahl und Häufigkeit der Metastasen der an metastasierenden Mammakarzinomen Verstorbenen in Beziehung gesetzt (Tab. 4 Spalte I).

Daraus konnten folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Lungenmetastasen: Das Vorkommen dieser Absiedelungen aus einem Mammakarzinom wurde in 82 Fällen = 100 % festgestellt. Bei diesen Fällen liegen gemessen an der Gesamtzahl (116 Fälle = 100 %) um 11 % vermehrt Metastasen in den axillären, supraklavikulären und mediastinalen Lymphknoten vor. Metastasen in der Leber sind gegenüber der Gesamtzahl um 8 % vermindert, dagegen sind Absiedelungen in der Nebenniere um 5 % und im Skelettsystem um 6 % vermehrt.

Tab. 4: Häufigkeitsrelationen und -korrelationen für die Lebermetastasen

	I. Tod durch Mammakarzinom		IIb. Lungen- metastasen		IIb. Leber- metastasen		IVb. Skelet- metastasen		Vb. Harb.- rezidiv		VI. Peritor metastasen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Narbenrezidiv	16	14	11	12	3	12	10	14	<u>16</u>	<u>100</u>	3	13
Pleura visc./Lunge	82	71	<u>82</u>	<u>100</u>	51	77	53	76	11	69	17	71
Peritoneum	24	21	17	21	16	24	13	19	3	19	<u>24</u>	<u>100</u>
Leber	68	59	42	51	<u>58</u>	<u>100</u>	48	69	8	50	16	67
Niere	11	9	5	10	11	17	11	16	1	6	3	12
Nieren	14	12	10	12	12	16	10	14	1	6	4	17
Nebennieren	22	22	22	27	13	77	22	31	3	19	5	21
Pankreas	7	6	5	6	5	8	4	6	2	12	4	17
Schilddrüse	10	9	8	10	9	14	6	9	1	6	4	17
Metast.	9	8	6	7	6	9	6	9	1	6	6	25
Leber	5	4	4	5	3	5	3	4	-	-	3	12
Skeletsystem	59	59	53	65	48	73	<u>70</u>	<u>100</u>	10	63	13	54
Gehirn	22	22	21	26	18	27	16	23	3	19	4	17
Lymphknoten:												
axill./supraclav./mediast.	71	61	59	72	44	67	43	61	11	69	17	71
Oberbauch	44	36	33	40	35	53	37	53	4	25	13	54
abdominal-para-aortal	40	34	31	38	28	44	36	51	4	25	12	50
sacral/iliacal	7	6										
inguinal	3	3										
Σ n / %	110	100	82	100	68	100	70	100	16	100	24	100

2. Lebermetastasen: Das Vorkommen ist mit einer allgemeinen Vermehrung der Metastasen in verschiedenen Organen (Milz, +8 %; Nieren, +6 %; Schilddrüse +5 %; Gehirn +5 %) und retroperitonealen Lymphknoten verbunden. In 3/4 der Fälle mit Lebermetastasen ist mit Skeletmetastasen zu rechnen. Die Häufigkeit liegt im Hinblick auf das Gesamtkollektiv um 14 % höher.
3. In allen Fällen von Milzmetastasen wurden Absiedelungen des Tumors in Leber und Skeletsystem nachgewiesen.
4. Zusammen mit Skeletmetastasen treten häufiger Leber- und Nebennierenmetastasen auf.
Ebenso häufig wie bei Lebermetastasen ist mit Lymphknotenmetastasen im Oberbauch zu rechnen.
5. Die Gruppe der Narbenrezidive ist zahlenmäßig klein. Hämatogene Metastasen und Lymphknotenmetastasen sind vergleichsweise seltener als im Gesamtkollektiv. Das bedeutet, daß lokale Rezidive früher als die hämatogene Tumorgeneralisation auftreten.
6. Peritonealkarzinose. Diese relativ kleine Gruppe ist mit gehäuften Metastasen in Leber, Pankreas, im Uterus, Ovarien, Niere, Schilddrüse verbunden. Auch sind Metastasen in allen Lymphknotengruppen häufiger.

Synopsis der Metastasierungsmuster verschiedener Organe

1. Lungenmetastasen (n = 100 %)	Lymphknoten	
	axill., supraclav., mediast.	72 % (+11 %)
	Skeletsystem	65 % (+6 %)
	Nebennieren	27 % (+5 %)
2. Lebermetastasen (n = 100 %)	Lunge u. Pleura-Metast.	77 % (+ 6 %)
	Skeletmetastasen	73 % (+14 %)
	Lymphknoten	
	axill., supraclav., mediast.	67 % (+6 %)
	Milz	17 % (+8 %)
	Schilddrüse	14 % (+5 %)
	Gehirn	27 % (+5 %)
3. Skeletsystem (n = 100 %)	Lunge-, Pleura-Metast.	76 % (+ 5 %)
	Leber-Metastasen	69 % (+10 %)
	Nebennieren-Metast.	31 % (+ 9 %)
	Milz	14 % (+ 7 %)

Die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit der Organmetastasen in den untersuchten Gruppen. Die in Klammern gesetzten Prozentwerte geben den Unterschied zum Gesamtkollektiv an und besagen, daß z.B. bei Metastasen im Skeletsystem in 10 % mehr Lebermetastasen auftreten als bei allen untersuchten Fällen (n = 116). Daraus lassen sich für die klinische Diagnostik Erwartungswerte ermitteln.

4.4. Alter und Metastasierung

Das aus Tab. 5 hervorgehende Durchschnittsalter bei Frauen mit multiplen Organmetastasen liegt zwischen 50 und 61 Jahren. Am niedrigsten ist das Lebensalter der Frauen mit Cancer en cuirasse und mit Metastasen im Ovarium. Hier spielen die im Schrifttum erörterten Fragen der hormonalen Aktivität eine besondere Rolle (GESCHICKTER, 1948; WALTHER, 1948; KASILAG, 1957; SMITHERS u. PAYNE, 1963).

Tab. 5: Beziehungen zwischen Metastasenverteilung und Alter.

Lokalisation	Alter		Durchschnitt	n
	min.	max.		
Narbenrezidiv	38	88	61	16
Haut	36	75	53	24
"Cancer en cuirasse"	49	75	58	5
Pleura visc./Lunge	29	88	57	85
Leber	29	78	54	68
Milz	48	70	52	11
Nieren	36	70	54	14
Nebennieren	36	77	60	26
Bauchspeicheldrüse	35	61	52	11
Ovar	36	73	50	9
Uterus	48	73	59	5
Skelet	26	88	56	70
Gehirn	26	70	56	27
Lymphknoten	26	80	54	91
Gesamtmaterial	26	88	59	141

Zur Frage der Altersabhängigkeit der Metastasenverteilung

Für die Lokalisation von Metastasen in Lymphknoten, Pleura parietalis und Pleura visceralis (Gruppe I) und in Skelet, Leber und Gehirn (Gruppe II) und Narbenrezidiv wurde ihre Häufigkeit (hier: absolute Zahl) in verschiedenen Altersgruppen untersucht. Die Einteilung in Gruppen folgt der Art und Weise der Metastasierung, wobei die Organe der lymphogenen Metastasen in Gruppe I, die der hämatogenen Metastasen in Gruppe II zusammengefaßt wurden.

In der Gruppe I wurde das Maximum in der Altersgruppe der 52 - 55-Jährigen ermittelt; 2 weitere Kulminationspunkte in der Altersgruppe der 36 - 39- und der 72 - 75-jährigen. Es ist bemerkenswert, daß die Gipfel wie auch die Tiefpunkte für alle 3 Lokalisationsmöglichkeiten dieser Gruppe die jeweils gleiche Altersgruppe betreffen. Die Gruppe II weist hingegen keinen einheitlichen und keinen herausragenden Gipfelpunkt auf.

Daraus wurde χ^2 berechnet (s.Tab. 6): Die zu vermutende unterschiedliche Verteilung der Metastasen in Abhängigkeit vom Alter ist statistisch nicht signifikant.

Alle Zahlenangaben beziehen sich auf die wegen Mammakarzinoms verstorbenen Fälle (116).

Tab. 6: Altersabhängigkeit der Metastasenverteilung

Lokalisation	Alter							Σ
	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	
I	6	22	76	67	37	10	1	
II	5	13	48	42	17	7	1	
Σ	11	35	124	109	54	17	2	352

aus 116 wegen Mammakarzinom Verstorbenen

Lokalisation	Alter							Σ
	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	
I	6	22	76	68	40	11	1	
II	5	12	49	42	18	8	1	
Σ	11	35	125	110	58	19	2	360

aus 141 Obduktionen

4.5. Metastasierung und Krankheitsdauer

Mit dieser begrifflichen Gegenüberstellung soll die Frage gestellt werden, ob mit zunehmender Krankheitsdauer das Muster der Metastasierung verändert wird. Dazu wurden die Fälle nach 3 Gruppen unterschiedlicher Krankheitsdauer (Laufzeiten) gegliedert:

1. Krankheitsdauer bis zu 3 Jahren (79 Fälle)
2. Krankheitsdauer bis zu 5 Jahren (inkl. Gruppe 1, 94 Fälle)
3. Krankheitsdauer 6 Jahre und länger (16 Fälle).

Die Zahl der Fälle jeder Gruppe wurde 100 % gesetzt, somit die relative Häufigkeit verglichen; die absoluten Zahlen gehen aus der Tabelle hervor. In allen Fällen sind die Frauen durch das Mammakarzinom verstorben. Eine Übersicht vermittelt Tab. 7.

Danach ist der Frequenzunterschied der Metastasierung in einzelnen Organen in Gruppe 1 und 2 sehr gering (maximal 3 %). Größere Differenzen ergeben sich zwischen Gruppe 1 und 3. Hier wird deutlich, daß Narbenrezidive, Metastasen in der Haut und in den Organen des Thorax bei längerer Krankheitsdauer häufiger anzutreffen sind. Dagegen sind Tumorabsiedelungen in den Bauchorganen und im Peritoneum bei längerer Krankheitsdauer seltener festzustellen gewesen. Metastasen in Nieren und Nebennieren in Gruppe 3 sind jedoch wiederum häufiger. - Skeletmetastasen sind in beiden Gruppen gleich häufig.

Bemerkenswerterweise haben Frauen mit Metastasen im Uterus die 5-Jahresgrenze nicht überlebt. Dagegen ist die Häufigkeit von Metastasen im Ovar in beiden Laufzeitgruppen annähernd gleich. Skeletmetastasen treten ebenso in gleicher Häufigkeit auf, jedoch sind Absiedelungen im Femur in den Fällen mit kürzerer Laufzeit um 17 % häufiger zu beobachten gewesen.

Aus diesen Feststellungen geht hervor, daß das Muster der Metastasierung in den untersuchten Gruppen unterschiedlicher Krankheitsdauer weitgehend gleich ist. Die Absiedlungsfrequenz in den einzelnen Organen differiert zwischen Gruppe 1 und 3 graduell. Daraus ist zu folgern, daß bei früher oder später Metastasierung die pathogenetischen Gesetzmäßigkeiten der Tumorausbreitung eingehalten werden.

Tab. 7: Muster der Metastasierung bei unterschiedlicher Krankheitsdauer (Lz)

	Fälle 116		Lz < 03		Lz < 05		Lz ≥ 06	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Narbenrezidiv	11	9	9		9		19	
Haut (Thorax)	18	16	15		16		19	
Haut (allgemein)	23	20	19		19		31	
Lunge/Pl.visc.	77	66	68		68		81	
Pl. parietalis	47	41	37		40		56	
Peri/Epicard	31	27	29		30		50	
Myokard	4	3	5		4		-	
Diaphragma	13	11	11		10		25	
Peritoneum	24	21	22		23		13	
Leber	65	56	58		61		50	
Milz	10	9	11		11		-	
Nieren	14	12	13		12		19	
Nebennieren	24	21	22		20		31	
Ovar	8	7	8		7		6	
Uterus	5	4	4		5		-	
Adnexe	13	11	13		14		-	
Thyreoidea	9	8	5		6		19	
Pankreas	7	6	6		6		6	
Magen	4	3	5		4		-	
Mesenterium	9	8	11		10		-	
Gehirn	24	21	27		23		13	
Skelet	66	57	58		60		63	
Femur	30	26	32		30		13	
Wirbelsäule	55	47	47		49		56	
Schädel	8	7	6		7		6	
	116	100	79	100	94	100	131	100

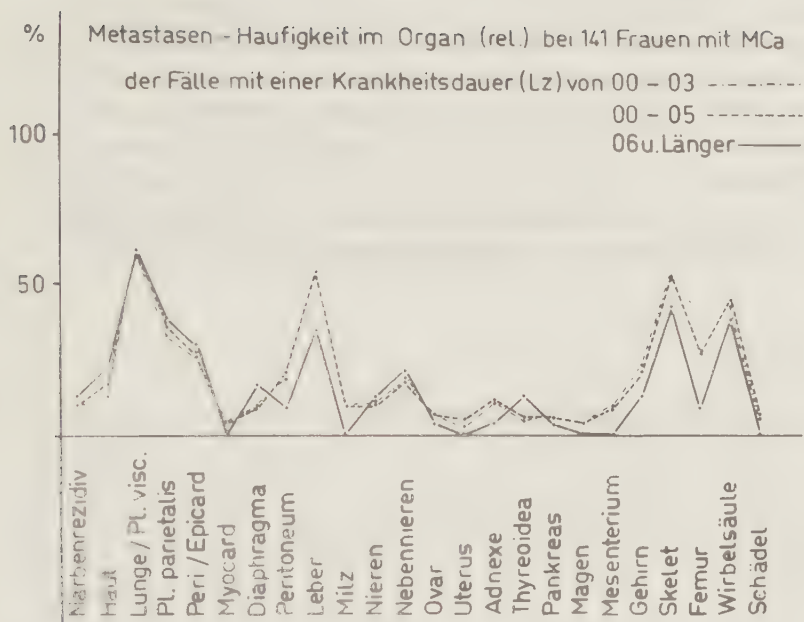


Abb. 4: Metastasen-Häufigkeit im Organ (rel.) bei 141 Frauen mit Mammakarzinom der Fälle mit einer Krankheitsdauer (Lz) von 00 - 03 ---
 00 - 05 -----
 06 u. länger ———

Die graphische Darstellung (Abb. 4) veranschaulicht die Frequenz der Organmetastasen in den 3 Laufzeitgruppen nur geringgradig variiert: Mit zunehmender Krankheitsdauer ist (3. Gruppe) eine geringgradige Vermehrung der Narbenrezidive, der Metastasen im Thorax, Diaphragma, Nebenniere und Schilddrüse festzustellen. Die Kurven haben von diesen wenigen Ausnahmen abgesehen nahezu parallele Verläufe und zeigen damit an, daß das Muster der Metastasierung des Mammakarzinoms unabhängig von der Krankheitsdauer gleich bleibt.

4.6. Die okkulten Mammakarzinome

In 7 Fällen war das Mammakarzinom erst bei der Sektion gefunden worden. Metastasen waren in 6 Fällen bereits klinisch bekannt.

Im Falle einer 80-jährigen Frau stellte das Mammakarzinom einen Zufallsbefund bei der Obduktion dar. Es fand sich in der rechten Mamma ein knapp haselnußgroßes Karzinom mit Metastasen in den axillären Lymphknoten.

Tab. 8: Die okkulten Mammakarzinome

	Fall Nr.	Alter	Seite	Histologie
1.	020	56	bilat.	adenoides Karzinom
2.	073	52	links	" "
3.	075	58	links	" "
4.	084	80	rechts	Ca.sol.medullare
5.	096	44	rechts	Ca.sol.scirrhosum
6.	111	56	bilat.	Adenokarzinom
7.	135	51	rechts	Ca.sol.scirrhosum

Durchschnittsalter 56,7 Jahre, bzw. 51,6 Jahre (wegen Mammakarzinom Verstorbene). WALTHER (1948) berichtet von 17 Beobachtungen eines klinisch okkulten Karzinoms im Gesamtmaterial von 71 Obduktionen. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug 72 Jahre. Die unbehandelt am Mammakarzinom verstorbenen Frauen waren 56 Jahre alt geworden. Dieses letzte Kollektiv entspricht in Anamnese, Verlauf und Alter etwa den o.g. 6 Fällen, die durch das Mammakarzinom verstorben sind.

Tab. 9: Muster der Metastasenverteilung beim "okkulten" Mammakarzinom; zum Vergleich Metastasenverteilung im Gesamtkollektiv und bei interkurrent Verstorbenen.

	"okkultes" Ca.		Gesamt-Kollektiv		interkurrente Fälle	
	n	%	n	%	n	%
Pleura visc./Lunge	5	70	83	60	1	20
Pleura parietalis	2	30	53	40	1	20

Peri-/Epikard	2	30	40	30	-	-
Myokard	2	30	4	(3)	-	-
Peritoneum	4	60	24	20	-	-
Leber	3	40	68	50	2	30
Milz	1	10	11	10	-	-
Nieren	1	10	14	10	-	-
Nebennieren	2	30	26	20	-	-
Schilddrüse	1	10	10	10	-	-
Ovar	1	10	9	10	-	-
Magen/Darm	3	40	6	(4)	-	-
Skelet	3	40	70	50	1	20
Schädel	-	-	8	10	-	-
Wirbelsäule	2	30	61	40	1	20
Rippen	1	10	29	20	-	-
Femur	1	10	37	20	-	-
Gehirn/Rückenmark	2	30	27	20	1	20
Lymphknoten:						
cervical/submandib.	2	30	22	20	-	-
axill./supraclav./						
mediastinal	9	80	71	50	2	30
bronchopulmonal	1	10	25	20	-	-
Oberbauch	3	50	44	30	-	-
Mesenterium/Darm	2	40	11	20	-	-
abdominal/paraaort.	2	30	40	30	-	-
sacral/iliacal	1	10	9	10	-	-
Armödem	1	10	14	10	1	20
Haut/Thorax	2	30	19	10	-	-
Abdomen	1	10	8	10	-	-
Skelettmuskel	1	10	9	10	-	-
		100	141	100	6	100

Das Metastasierungsmuster beim "okkulten" Mammakarzinom weicht in allen Lokalisationsmöglichkeiten nicht wesentlich von dem für das Mammakarzinom bekannten Verteilungsschema ab. Eine deutliche Abweichung zeigt nur die Häufigkeit der Metastasen im Abdomen (Peritonealkarzinose, Lymphknotenmetastasen im Oberbauch, Mesenterium mit Magen und Darm), der regionalen Lymphabflußwege der Brustdrüse im Thorax. Beim okkulten Karzinom werden diese in wesentlich größerer Häufigkeit angetroffen (s.Tab. 9).

Metastasen waren in 6 Fällen bekannt und histologisch untersucht. Atypische Lokalisation der Metastasen im Einzelfall, irreführende Anamnese mit unvollständiger klinischer Untersuchung der Patientin (vorhergehendes Zweitkarzinom anderer Lokalisation und unterlassene Untersuchung der Brustdrüsen), Karzinom in aberrierender Mamma (F.-Nr. 75), kleines Primärkarzinom in ungewöhnlich fettreichen Brustdrüsen wegen extremer Adipositas (F.-Nr. 111 - 140 kg!) waren die Ursachen, aus denen der Primärtumor in der Brustdrüse unerkannt blieb.

In einer auch für das vorliegende Obduktionsgut nicht sicher festzustellenden Anzahl von Fällen war der Primärtumor erst sehr spät klinisch erkannt worden. Es hängt damit auch vom Zufall ab, ob der Primärsitz noch in der Klinik oder erst bei der Autopsie gefunden wird.

Derartige Fälle erscheinen in der Literatur als Kasuistiken (BEDFORD u. DANIEL, 1960; FALKINBURG u. SAVRAN, 1954; WILLIS, 1939).

4.7. Das Narbenrezidiv

In 16 Fällen war in der Amputationsnarbe ein Rezidiv entstanden. Die Frauen sind an den Folgen der Metastasierung verstorben. Sie gehören verschiedenen Altersgruppen zwischen 38 und 88 Jahren an; das Durchschnittsalter betrug 60,7 Jahre.

Bei sehr verschieden langer Krankheitsdauer - 0 bis 12 Jahre - der Einzelfälle war die durchschnittliche Laufzeit etwas kürzer als diejenige des Gesamtmaterials.

Die prognostische Bedeutung und die daraus resultierende therapeutische Konsequenz wird unterschiedlich beurteilt:

Das Tumorrezidiv in einer Operationsnarbe nach Mastektomie ist in der Regel Ausdruck einer lymphangischen Karzinose. In Einzelfällen können Narbenrezidive wie ein Primärtumor wirken und ihrerseits Ausgangsort hämatogener und lymphangischer Metastasen werden. Dies kann aber im vorliegenden Beobachtungsgut nur in 1 Fall bestätigt werden. In einem 2. Fall sind Narbenrezidiv und Fernmetastasen gleichzeitig beobachtet worden. In den weiteren 5 Fällen, in denen die Reihenfolge gesichert beobachtet wurde, waren Fernmetastasen stets vor dem lokalen Rezidiv aufgetreten. Dabei waren die Intervalle bis zu dessen Auftreten nach gesicherten hämatogenen Metastasen z.T. sehr lang.

Häufiger als im Gesamtmaterial (27 Fälle von 141, d.i. 19 %) war das Zusammentreffen von Narbenrezidiv mit bilateralem Brustdrüsenkrebs (5 Fälle, d.i. 31 %).

4.8. Topik, Pathomorphologie und Häufigkeit der Organmetastasen

4.8.1. Pleura parietalis:

Die eigenen Häufigkeitsangaben weichen von den Angaben der meisten Autoren ab; so fanden SAPHIR u. PARKER (1941) Metastasen in der Pleura parietalis nur in 23 %, ABRAMS (1950) dagegen in 65 %. Die eigenen Angaben liegen mit 47 % etwa in der Mitte, wobei die Häufigkeit bezogen auf die Gesamtzahl der an Mammakarzinom Erkrankten (141 Fälle) von der Zahl der wegen Mammakarzinoms Verstorbenen (116 Fälle) zu unterscheiden ist (vgl. Tab. 3).

Die Häufigkeitsangaben dieser Zusammenstellung beziehen sich jedoch nur auf die Pleura parietalis, Pleura visceralis und Lunge bilden eine enge anatomische Einheit. Makroskopisch zeigt sich die Ausbreitung des Karzinoms in der Pleura parietalis als zarte, grau-weiße Netzstruktur mit zahlreichen rund oder polygonal begrenzten, flachen, etwa linsengroßen Knoten, die hier und da plattenartig verdichtet erscheinen. An diesen Stellen sind beide Pleurablätter im allgemeinen verklebt oder verwachsen.

4.8.2. Lunge und Pleura visceralis:

Die im eigenen Beobachtungsgut gefundene Häufigkeit von Lungenmetastasen entspricht weitgehend den Beobachtungen

des Schrifttums. Die Angaben von KITAIN (1922) als auch von WARREN u. WITHAM (1933) liegen vergleichsweise sehr niedrig (vgl. Tab. 3).

Sie entsprechen mehr jener Häufigkeit der Lungenmetastasen (50 %), wie sie bei den durch eine Komplikation plötzlich verstorbenen Frauen beobachtet wurde. In den Fällen, in denen die Frauen bei fortschreitender Metastasierung starben, waren in 74 % Lungenmetastasen vorhanden.

Nur in e i n e m Fall der 6 an interkurrenter Krankheit bei metastasierendem Mammakarzinom verstorbenen Patientinnen waren beidseits Lungenmetastasen zu beobachten.

4.8.2.1. Seitenverteilung der Lungenmetastasen:

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle waren beide Lungen befallen (s. Abb. 3). Diese Beobachtung entspricht auch den Angaben in der Literatur.

In der Pathogenese der Lungenmetastasen sind zu unterscheiden: 1. die hämato-gen entstandenen Metastasen; sie wachsen überwiegend knotig und befinden sich im Lungenparenchym; 2. die lymphogen entstandenen - eingeschwemmt oder aktiv eingewachsen entlang den Lymphbahnen - stellen einen Ausguß der Lymphgefäße dar und erscheinen zunächst an der Lungenoberfläche und Pleura visceralis als zierliche weiß-graue Netze und Stränge, die sich auf der Schnittfläche fortsetzen und als Septen, netzförmig oder strahlenförmig, durch das Lungenparenchym hiluswärts verlaufen. Dabei können kno-

tige Auftreibungen ein Bild ergeben, das von einer klein-knotigen hämatogenen Streuung nicht mehr abgrenzbar ist und an eine miliare Tbc erinnert (KAUFMANN, 1960).

Gemäß dieser Merkmale fanden sich im vorliegenden Untersuchungsgut in 4 Fällen Einzel-Knoten und in 7 Fällen im Parenchym der Lunge mehrere, deutlich abgegrenzte einzeln liegende Knoten, davon 3-mal ohne Beteiligung des Parenchyms, 1-mal nur auf der Pleura visceralis; 7-mal fanden sich diffus knotig bzw. feinfleckig durchsetzte Lungen. In der Mehrzahl der Fälle (60-mal) entsprach das Bild einer lymphogenen, nahezu diffusen und feinherdigen Karzinose der Lungen. In einigen Fällen lagen beide Ausbreitungsmuster, d.h. hämatogener und lymphogener Metastasierung vor.

Die "lymphogene Karzinose" stellt somit die typische Ausbreitungsform beim Mammakarzinom in den Lungen dar. WALTHER (1948) dagegen fand die Lymphangiosis carcinomatosa relativ selten (36 %). Multiple Knoten von 1 - 2 cm Durchmesser - gefunden in 60 % seines Beobachtungsgutes - bezeichnet er als "hämatogen".

4.8.3. Lebermetastasen

Die im untersuchten Obduktionsgut beobachtete Häufigkeit von Lebermetastasen (50 % der an Mammakarzinom Erkrankten, 59 % durch Mammakarzinom verstorbenen Frauen) entspricht weitgehend den Angaben in der Literatur. Nur WALTHER (1948) gibt eine weit geringere Zahl an.

Lebermetastasen haben in der Mehrzahl ein charakteristisches makroskopisches Aussehen. Obwohl die Leber bei fast allen Karzinomen zu einem der häufigsten Manifestationsorte von Metastasen gehört, ist das Schrifttum verhältnismäßig spärlich. Nach WUKETICH (1960) können differenziert werden:

1. diffuse - intrakapilläre Karzinose der Leber
2. fingerförmigen = lymphogene Karzinose der Leber
3. knotige Metastasen, als Ausdruck der hämatogenen Metastasen.

Die Metastasen des Mammakarzinoms erscheinen überwiegend als knotige-knollige Verbucklung der Leberoberfläche mit ausgesprochener Neigung zur Verschmelzung der Einzelknoten. - In der statistischen Erhebung wurden die in Vielzahl und in der gesamten Leber verteilt auftretenden Knoten als "diffuse Metastasen" erfaßt. - Die Lebermetastasen waren in allen Sektionsfällen durch exakte Skizzen bzw. Fotoaufnahmen dokumentiert: In 63 Fällen (bzw. 62 Ff, - s.4.Sonderfall) waren es erbs- bis mannsfaustgroße runde Knoten, in Größe und Zahl verschieden, weich, mit zentraler Eindellung über sukapsulär gelegenen Knoten, zentral schmutzig grau bis braun-weiß zerfallend, rund abgegrenzt gegen das normale Leberparenchym, die Grenze jedoch verschwommen. In jeder Größe zeigten sie die vermehrte Neigung zur Verschmelzung. Sie waren in Einzelfällen auf einen Leberlappen beschränkt, aber allgemein nicht auf bestimmte Areale im Parenchym begrenzt.

In 5 Fällen waren die Metastasen in die Gallengänge eingebrochen. Da dabei sowohl Leber- als auch Lymphknotenmetastasen an der Leberpforte vorlagen, kann nicht genau unterschieden werden, ob die Leber- oder Lymphknotenmetastasen in die Gallenwege eingebrochen waren.

In 47 Fällen (v. 68) war das gesamte Parenchym von multiplen Metastasen diffus durchsetzt; in 21 Fällen nur einzelne Knoten. Dieses Bild von Metastasen in der Leber hat WUKETICH (1960) für den scirrhösen Typ des Mammakarzinoms beschrieben. Im eigenen Material fand diese Beschreibung der Lebermetastasen ihre Bestätigung für nahezu alle Fälle, und zwar unabhängig von der pathohistologischen Klassifizierung des Primärtumors. - WUKETICH (1960) hält diese Form der Lebermetastasen für typisch für hämato gene Metastasen. - Eine lymphangische Ausbreitung des Karzinoms in der Leber gilt als äußerst selten.

Zahl und Häufigkeit der Metastasen in den Lymphknoten des Oberbauches (Nll. periportales, parapylorici, perigastrici) bei bestehender Metastasierung in die Leber sind um 15 % höher als in der Gesamtzahl der an Mammakarzinom verstorbenen Frauen (s.Tab. 4). Das kann jedoch nicht als ein Beweis für eine lymphogene Metastasierung in die Leber betrachtet werden. Genau so hoch ist auch die Häufigkeit in Fällen mit Skeletmetastasen.

Lebermetastasen wurden in nahezu gleicher Häufigkeit wie Lungen- und Skeletmetastasen beobachtet. Es sind das die Organe mit der häufigsten hämatogenen Metastasierung.

In der allgemeinen Reihenfolge und Ausbreitungsweise der Metastasen gelten Lebermetastasen als "Enkelmetastasen", die nach Einbruch von Lungenmetastasen in Pulmonalvenen über die Arteria hepatica in die Leber gelangen (WALTHER, 1948).

Klinisch bzw. biochemisch erste Anzeichen für das Vorliegen

von Lebermetastasen sind meist eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und eine vermehrte Bromthaleinretention. Ferner kommt es zu einem Anstieg des SGOT/GPT, der ₂ und -Globuline und später zur Kachexie (SIEGENTHALER, 1970). - S.hierzu auch Kap. 4.14. -

4.8.4. Metastasen in den Nieren

Nierenmetastasen wurden in 10 % (v. 141), d.i. in 12 % der wegen Mammakarzinoms Verstorbenen beobachtet (Tab. 10).

Tab. 10: Nierenmetastasen

beidseitig	rechtsseitig	linksseitig	KA	
7	3	3	1	14

Ein- und doppelseitiger Befall der Nieren sind also in gleicher Häufigkeit anzutreffen. Alle Frauen mit Nierenmetastasen sind infolge der fortschreitenden Metastasierung des Mammakarzinoms verstorben.

4.8.5. Metastasen in den Nebennieren

Metastasen in den Nebennieren wurden bei 18 % der Frauen mit Mammakarzinom, d.i. in 22 % der wegen Mammakarzinoms Verstorbenen beobachtet. - Wie bei allen paarigen Organen wurden auch hier beidseitig auftretende Metastasen einfach gezählt (Tab. 11).

Die Angaben der einzelnen Autoren weichen stark voneinander ab. So fand WALTHER (1948) Nebennierenmetastasen in 8 %; ABRAMS dagegen in 54 %. WALTHER hat, wie in der vorliegenden Übersicht auch, einen beidseitigen Befall nur einfach gezählt; doppelte Zählungen erklären häufig die starken Frequenzunterschiede in den Angaben einiger Autoren. ABRAMS (1950) (54 %) stützt seine Angabe auf das Ergebnis von histologischen Serienschnitten, wobei er ausdrücklich betonend doppelseitigen Befall des Organs jedoch nicht doppelt zählt.

In vielen Fällen zeigten makroskopisch völlig unauffällige Organe erst im histologischen Schnitt Metastasen. WARREN u. WITHAM (1933) ebenso wie SAPHIR u. PARKER (1941) beziehen ihre Angaben auf makroskopische und systematische histologische Untersuchungen; bilateraler Befall wurde hier ebenfalls einfach gezählt. Die Metastasen sind jedoch im allgemeinen (13 von 19 Fällen im Beobachtungsgut von SAPHIR u. PARKER, 1941) bereits makroskopisch gut zu erkennen; nur mikroskopische Metastasen sind in der Medulla lokalisiert.

TALBOT-DÉRY und J.-L. BONENFANT (1961) fanden bei der autopsischen Untersuchung von 87 Frauen mit Brustdrüsenkrebs Nebennierenmetastasen in 34 %.

Unter den häufig in die Nebenniere metastasierenden Krebsen steht das Mammakarzinom an erster Stelle. Wie zahlreiche Untersuchungen (MYERS, 1956; SAPHIR u. PARKER, 1941; TALBOT-DÉRY u. BONENFANT, 1961; CUSSEN 1960; WILLIS, 1934; GLOMSET, 1938; BULLOCK u. HIRST, 1951) zeigten, war in 26 - 59 % der Fälle von Nebennierenmetastasen der Primärtumor das Mammakarzinom. In operativ entfernten Nebennieren bei Mammakarzinomen sind Metastasen in einer Frequenz von 25 % bis

maximal 41 % nachgewiesen worden (HAAGENSEN, 1971). Bei Adrenalektomie wie bei Autopsien werden Nebennierenmetastasen in ähnlichem Häufigkeitsverhältnis beobachtet. Dies zeigen praktisch-klinische Untersuchungen und auch der Vergleich der Angaben im Schrifttum (ALDRETTE u. BOHRD, 1967).

Bezogen auf Masse und Blutversorgung des Organs ist die Nebenniere am häufigsten Sitz einer oder mehrerer Metastasen und auf das Organgewicht bezogen auch häufiger als Leber, Lunge und Gehirn. Dies bestätigt auch GLOMSET (1938) in einer Untersuchung bei 445 Fällen von Nebennierenmetastasen bei Mammakarzinom.

Seitenverteilung der Metastasen:

Tab. 11: Nebennierenmetastasen

beidseitig	rechtsseitig	linksseitig	KA	Σ
13*	7	2	4**	39

* davon 2x ($\hat{=}$ 15 %) bei beidseitigem Mammakarzinom

** wahrscheinlich einseitig, jedoch ohne genaue Seitenangabe im Sektionsprotokoll

Alle Frauen (mit Nebennierenmetastasen) sind infolge des Mammakarzinoms verstorben. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Fälle mit Nebennierenmetastasen entspricht derjenigen des Gesamtmaterials (s.Tab. 5).

Nebennierenfunktion bei Metastasen

CUSSEN beobachtete 275 Nebennierenmetastasen verschiedener Primärtumoren. Klinisch waren dabei in keinem Fall Zeichen eines Ausfalls der Nebennierenfunktionen beobachtet worden und die Rinde war weitgehend intakt. EDWARDS u. HOLLAND (1954) beobachteten bei 354 Fällen von Nebennierenmetastasen nur 4-mal Nebenniereninsuffizienz. GALLOWAY u. PERLOFF (1960) fanden in der Literatur nur insgesamt 9 Beobachtungen und berichteten über einen weiteren eigenen Fall von Morbus ADDISON bei Brustkrebs von "inflammatory type". Sie erklären - wie KASILAG (1957) für das Ovar - die Seltenheit von endokrinologischen Störungen als Beweis dafür, daß sehr geringe Mengen Nebennierengewebe zur Aufrechterhaltung einer normalen Funktion ausreichen.

In einem Fall des vorliegenden Untersuchungsgutes (Fall-Nr. 79) hatten nach klinischen Angaben nicht mehr beherrschbare Elektrolytverschiebungen a k u t zum Tode geführt. Bei der Sektion fanden sich Nebennieren und Hypophysenmetastasen, so daß die Elektrolytentgleisung nicht allein als Ausdruck der Nebenniereninsuffizienz gedeutet werden kann. Ebenso war diese Patientin hochdosiert mit Androgenen behandelt worden. Dabei werden ebenfalls plötzliche Elektrolytentgleisungen mit akut-tödlichem Ausgang gelegentlich beobachtet (KLEINFELD, 1962; JESSIMAN u. Mitarb., 1963). Dagegen konnten MAY u. BORM (1962) einen Zusammenhang speziell mit Hypercalcämie und Sexualhormonbehandlung nicht feststellen.

Koinzidenz von Metastasen in Niere, Nebenniere und Peritoneum

Die engen topographischen Beziehungen und die Tatsache, daß Niere und Nebenniere Absiedlungsorte hämatogen entstandener Metastasen sind, legt eine gesonderte Betrachtung der Häufigkeitsbeziehungen der Metastasierung in diese Organe nahe:

5-mal fanden sich Metastasen beidseits in Niere und Nebenniere, davon 3-mal auch im Peritoneum; in 2 Fällen in einer Niere und beiden Nebennieren und Peritoneum, 1-mal in einer Niere und der Nebenniere derselben Seite.

Es lagen also in insgesamt 8 Fällen Metastasen in Niere und Nebenniere der gleichen Seite vor; wobei 3-mal gleichzeitig auch eine diffuse Peritonealkarzinose bestand.

4.8.6. Haut

Metastasen in der Haut wurden in 24 Autopsiefällen beobachtet (17 %); alle diese Patientinnen waren durch das Mammakarzinom verstorben. Bei 10 unbehandelten Frauen hatten sich in 5 Fällen, das heißt in 50 % Hautmetastasen im Bereich des Thorax entwickelt. Bei 18 nicht amputierten Frauen waren in 7 Fällen, d.i. in ca. 40 % Hautmetastasen im Bereich des Thorax und Abdomens aufgetreten. Ähnlich sind die Beobachtungen von WALTHER (1948), der bei operierten Frauen in ca. 15 %, bei unbehandelten in ca. 46 % Tumorgewebe in der Haut des Thorax fand. SCHULTZ-BRAUNS (1933) schätzt, daß bei Unbehandelten nach 1 Jahr etwa 50 - 70 % der Brustdrü-

senkarzinome auf die Haut übergreifen. Die Tabelle zur Topik der Metastasierung (s. Abb. 3) zeigt die Verteilung der Hautmetastasen an verschiedenen Körperregionen. In 10 von 19 Fällen mit Metastasen im Bereich des Thorax war nur diese Region betroffen. Einmal bestand neben knotigen Metastasen der Brusthaut auch ein Rezidiv in der Operationsnarbe. In 11 der 24 Fälle (46 %) lag gleichzeitig ein Narbenrezidiv und Metastasen in der 2. Brustdrüse vor. 3-mal fanden sich Metastasen nur in der Bauchhaut (Fall-Nr. 049, 101, 102); Metastasen im Bereich von Gesicht und Hals in 5 Beobachtungen.

Metastasen in der Bauchhaut, besonders im Bereich des Nabels sind sehr selten. Diese können, wenn sie frühzeitig auftreten, der klinischen Diagnostik erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Dazu folgende Kasuistik:

56-jährige sehr adipöse Patientin, stationär aufgenommen wegen Verdachts auf rechtsseitige Pneumonie. In der Bauchhaut knapp oberhalb des Nabels ein zunächst ca. daumendicker, derber Knoten, welcher innerhalb kurzer Zeit auf ca. Kindskopfgröße zunahm. Eine Probeexcision mit anschließender histologischer Untersuchung zeigte das typische Bild einer Metastase eines Adenokarzinoms - "vermutlich eines Brustdrüsenkarzinoms".

Bei der anschließenden intensiven klinischen und radiologischen Untersuchung konnte der Primärtumor nicht gefunden werden. Die Frau verstarb nach 6 Monaten. Erst die intensive histologische Untersuchung beider Brustdrüsen nach der Obduktion ergab ein knapp linsengroßes, symmetrisch lokalisiertes Adenokarzinom in beiden Brustdrüsenkörpern.

Eine ähnliche Beobachtung berichten FALKINBURG u. SAVRAN (1954). Die Autoren haben dazu die einschlägige Literatur zusammengetragen und betonen die relative Seltenheit von metastatischen und primären Tumoren in der Regio umbilicalis der Bauchhaut.

4.8.6.1. Der sog. Cancer en cuirasse

VELPEAU hat den sog. Cancer en cuirasse offensichtlich häufig beobachtet.

WALTHER berichtet aus seinem Beobachtungsgut von 3,5 % Panzerkrebs bei Operierten, von 12 % bei nicht-behandelten Frauen. Diesen Angaben entsprechen auch die eigenen Beobachtungen, wobei in 3,5 % ein Cancer en cuirasse vorlag. Diese Frauen waren operiert worden. Bei 18 nicht-operierten Fällen wurde kein Panzerkrebs beobachtet; in 2 Fällen, in denen die Mastektomie abgelehnt worden war, zeigte sich jedoch bereits eine beginnende kontinuierliche Karzinose unter dem Bilde eines beginnenden Panzerkrebses (d.i. 11 % der nicht Operierten). - Diese beiden Fälle zählten in der statistischen Erhebung nicht als Cancer en cuirasse. - Alle nicht behandelten Frauen sind bereits nach kurzer Krankheitsdauer verstorben. Man muß annehmen, daß der frühzeitige Tod der Ausbreitung in dieser Form zuvorgekommen ist.

Die Frauen gehörten den Altersklassen zwischen 49 und 75 Jahren an (Durchschnittsalter 58 Jahre). - s.Tab. 5

Die durchschnittliche Krankheitsdauer (statistische Laufzeit) bei Panzerkrebs war im Vergleich mit der Laufzeit bei Metastasen an anderer Lokalisation ungewöhnlich lang (10,5 Jahre). - (s.Tab. 26) - Sehr unterschiedlich und in der Mehrzahl der Fälle lang, war der zeitliche Krankheitsverlauf, in der sich ein Panzerkrebs entwickelt hat. Wir fanden 1 bis 11 Jahre. Das Vollbild des Panzerkrebses überlebten die Frauen dann auch trotz maximaler therapeutischer Anstrengungen nicht lange.

Daraus kann geschlossen werden, daß vorwiegend bei langsamem Verlauf des Leidens die Gefahr zur Entstehung des Cancer en cuirasse besteht.

Am Verlauf dieser Form der Karzinose hat sich seit VELPEAU's Erstbeschreibung nicht viel geändert. Verlauf, Form und Bild sind gleich geblieben. Geändert hat sich seither nur die Häufigkeit.

4.8.7. Genitale

4.8.7.1. Ovarien

Die Angaben im Schrifttum zur Häufigkeit von Ovarialmetastasen weichen stark voneinander ab. Sie sind abhängig vom Patientenkollektiv, vom Zeitpunkt der Untersuchung (Operation frühzeitig oder erst nach Fernmetastasen) und vom methodischen Vorgehen des Untersuchers (Operationspräparat oder Autopsiematerial, makroskopische oder mikroskopische Untersuchungsverfahren).

Unter Berücksichtigung der Angaben zur Therapie (s.Tab. 2) ergibt sich für Metastasen im Ovar eine Häufigkeit von 9,7 %. Alle Frauen waren infolge des Mammakarzinoms verstorben.

Tab. 12: Zur Häufigkeit von Metastasen im Ovar bei
Mammakarzinom

Autor	Jahr	Zahl der untersuch- ten MCa.- Fälle	Gewinnung des Gewebes	n	%
TÖRÖCK, G.v. u. R. WITTELSHÖFER	1880	336	Autopsien	26	8
CAMPICHE, P. u. W.S. LAZARUS-BARLOW	1905	470	"	24	5
CRILE, G.	1931	520	Ovarektomie	1	-
WARREN, S. u. E.N. WITHAM	1933	162	Autopsien	15	9
EWING, J. u. G. ROSS	1940	423	"	-	8
SAPHIR, O. u. M. PARKER	1941	43	"	7	16
WILLIS, R.A.	1948	43	"	3	7
ABRAMS, H.L., R. SPIRO u. N. GOLD- STEIN	1950	167	"	36	23
GROSS, R.	1954	114	"	3	3
KASILAG, F.B. u. F.N. RUTLEDGE	1957	91	Ovarektomie	23	25
TURKSOY, N.	1960	26	"	8	31
		19	Autopsien	8	42
HANDLEY		53	"	6	11
BIRDSALL, Ch.J., M.B. DOCKERTY u. J.H. PRATT	1964	KA	Ovarektomien u. Autopsien	KA	ca. 33
Path.Inst. Mainz	1972	116 bzw. 95	Autopsien	9	8 bzw. 9

Anm.: Abkürzung KA = keine Angabe
 CRILE, G. - keine Angabe der Zahl der Operationen
 HANDLEY - zit.n. TURKSOY, N.
 Path.Inst. - Angaben bezogen auf die wegen Mamma-
 Mainz - karzinoms Verstorbenen

Die tabellarische Übersicht macht offenkundig, daß ungewöhnlich starke Frequenzschwankungen in den Angaben zur Metastasierung in die Ovarien vorliegen. Die Ursache dafür ist in bestimmten Gesetzmäßigkeiten des Krankheitsverlaufes, der Tumorausbreitung, insbesondere aber durch die genannten unterschiedlichen Untersuchungsmethoden zu erblicken. Wenn die Ovarien aller Frauen mit Mammakarzinomen systematisch histologisch untersucht würden, dann wäre eine wesentlich geringere Häufigkeitsschwankung zu erwarten; SAPHIR u. PARKER (1941) betonen, daß fast in allen Fällen die Metastasen makroskopisch zu erkennen seien, KASILAG (1957) weist darauf hin, daß nach seinen Beobachtungen Ovarial-Metastasen im allgemeinen schon vaginal zu tasten sind. Das geht insbesondere daraus hervor, daß HAAGENSEN (1971) eine Übersicht veröffentlicht, in denen die Metastasen in Ovarien nach therapeutischer Oophorektomie erfaßt sind. Alle zitierten Autoren geben eine Metastasierungsfrequenz in diesem späten Stadium des Tumorleidens von durchschnittlich $3\pm$ % an.

4.8.7.2. Uterus

Der Uterus ist bei Mammakarzinomen nur selten Metastasierungsorgan. Statistische Angaben sind selten und schwanken nach HAAGENSEN (1971) zwischen 15 und 4 %.

In den eigenen Untersuchungen konnten 5 Fälle (= 4 %) mit Uterusmetastasen beobachtet werden.

CARACHE, H. machte eine Literaturzusammenstellung (1941) und fand insgesamt 56 Fälle; diesen fügte er 3 eigene Beobachtungen hinzu. Bis 1956 wurden weitere 7 Fälle bekannt.

STEMMERMANN berichtete 1961 über weitere 8 Fälle. STRAUSS berichtete 1972 über 3 Fälle mit Metastasen im Col- lum bzw. Endometrium uteri. Eine gleiche Beobachtung (Mam- makarzinom-Metastase im Endometrium uteri) berichten auch KRONE u. ENGLERT (1959). BIRDSALL, DOCKERTY u. PRATT (1964) beschreiben die Beobachtung einer Mammakarzinom-Metastase in einem Myom des Uterus. Einen gleichen Fall fanden sie da- bei im Schrifttum nicht.

4.8.7.3. Adnexe und DOUGLAS'scher Raum

Alle Frauen mit Metastasen im DOUGLAS-Raum (14 x 10 %) sind durch das Mammakarzinom verstorben (d.i. 12 % von 116).

4.8.7.4. Häufigkeitsrelationen von Metastasen im Bereich der Genitalien

Tab. 13: Kombiniertes Vorkommen von Metastasen im Genitalbereich

		Häufigkeitsbeziehungen		
	n			
Uterus	5	2	-	3
Adnexe	14	2	3	-
Ovar	9	-	2	2
		Ovar	Uterus	Adnexe

Eine Betrachtung der Häufigkeitsbeziehungen von Metastasen im Bereich des kleinen Beckens (s.Tab. 13) drängt sich auf aus der engen räumlichen und funktionellen Nähe.

KOPRÁSSY u. Mitarb. (1959) fanden in der Hälfte ihrer beobachteten Fälle Metastasen in Uterus und Ovar gleichzeitig. 10-mal fanden sich Metastasen im Bereich von Adnexe/Douglas, ohne daß es gleichfalls zur Invasion der Geschlechtsorgane gekommen wäre.

Die Abgrenzung von Metastasen an den genannten Lokalisationen von den häufigen Primärkarzinomen dieser Organe oder von einem zweiten Karzinom kann erhebliche Schwierigkeiten bereiten:

Fallbericht:

1. (F.-Nr. 049): Bei einer Frau war 1 Jahr vor Auftreten des Mammakarzinoms ein Collum-Karzinom entdeckt und behandelt worden. Die Frau starb durch Metastasen des Mammakarzinoms; Metastasen des Collum-Karzinoms wurden nicht gefunden.
2. (F.-Nr. 095): Bei einer anderen Frau wurde 1 Jahr nach Auftreten des Mammakarzinoms ein Collum-Karzinom aufgedeckt und behandelt. Von diesem fanden sich 3 Jahre später ebenfalls keine Metastasen. Dieses Karzinom war im Rahmen einer routinemäßigen Kontrolle des Uterus nach der Behandlung des Mammakarzinoms aufgedeckt worden.

Dieses Problem der Multiplizität der Tumoren und ihre Abgrenzung gegen sekundäre Geschülste gerade im Bereich des weiblichen Genitale ist immer wieder Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen im Schrifttum (SZEGVARY, 1962).

4.8.7.5. Plazenta

F.-Nr. 069 (S.-Nr. 114/67): 33-jährige Frau; Juli 1965: Carcinoma solidum simplex (J.-Nr. 9454/65; 9595/65) li. Mamma; Amputation, Nachbestrahlung, "Kastrationsbestrahlung". 1966 Schwangerschaft, Schnittentbindung 5 Tage vor Tod; neben ausgedehnter Metastasierung auch kontralaterale Mamma, diffuse Carcinose der Placenta u. des re. Ovars (J.-Nr. 1414/67). -

Metastasen in der Plazenta sind sehr selten. Die meisten Berichte über diese Metastasen liegen vom malignen Melanom vor. (BENIRSCHKE u. DRISCOLL, 1967). Weitere Fälle werden veröffentlicht über Plazenta-Metastasen bei Pylorus-Sarkom (WALZ, 1906), bei Nebennieren-Karzinom (GRAY u. Mitarb., 1950), bei Siebbein- und bei Magen-Karzinom (BENDER, 1950), Bronchial-Karzinom (BARR, 1953) und beim Ovarial-Karzinom (HORNER, 1960), Eine Übertragung der Tumoraussaat auf das Kind soll nicht beobachtet worden sein. Über eine allerdings fragliche Ausnahme hat FRIEDREICH (1866) referiert. Der Fall eines zweiten primären malignen Leberleidens - Einwirkung desselben karzinogenen Momentes zur gleichen Zeit auf gleiches Gewebe - ist nicht auszuschließen. Einen zweiten Fall berichtet HOLLAND (1949): malignes Melanom der Mutter, Metastasen in Plazenta und Foetus.

Über die Metastasierung eines Mammakarzinoms in die Plazenta liegt in der Literatur bis jetzt nur eine Veröffentlichung vor (CROSS, 1951). Wegen der erstaunswerten Parallelität zum o. berichteten Fall sei er im folgenden kurz umrissen:

35-jähr. Pat., 1949 Mammakarzinom, Amputation der Brust; seit Anfang 1950 schwanger, Oktober 1950 Entbindung, gesundes Kind (Beobachtung bis z. Ztp. der Veröffentlichung), Mutter wenige Monate später verstorben, keine Sektion, außer Uterus m. Adnexe: keine Metastasen. Plazenta ließ ebenfalls schon makroskopisch Verdacht auf Metastasen zu; durch die histologische Untersuchung bestätigt.

Die wahre Häufigkeit von Plazentametastasen bei Mammakarzinom ist schwierig zu ermitteln. In dem hier zugrundeliegenden

Material wurde das Zusammentreffen von Mammakarzinom und Schwangerschaft 2 x beobachtet (F.-Nr. 069 u. 013). In einem weiteren Fall trat das Mammakarzinom während des Wochenbetts - als Mastitis maskiert - erstmals klinisch in Erscheinung (F.-Nr. 053). Beide Fälle unterscheiden sich jedoch sehr wesentlich: Während in dem schon beschriebenen Fall die Schwangerschaft unerwünscht bei bestehendem Krebsleiden eintrat, trat im zweiten Fall das Karzinom nach der Konzeption, also während der Schwangerschaft auf. Zeitpunkt der Schwangerschaft, ebenso Zeitpunkt des ersten Auftretens von Metastasen waren nicht mehr zu ermitteln. Angaben über makroskopisches und histologisches Bild der Plazenta fehlen ebenfalls. Die Frau verstarb 2 Jahre nach Krankheitsbeginn. Autoptisch fanden sich Metastasen in Skelet, Leber und Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells.

Das Zusammentreffen von metastasierendem Mammakarzinom und Schwangerschaft ist ebenso selten. Die wahre Häufigkeit anzugeben ist schwierig. Man kann annehmen, daß Berichte über Metastasen in der Plazenta häufiger wären, wenn die Plazenta in den gegebenen Fällen sorgfältiger untersucht werden würde. Diesen Verdacht äußern auch HOLLAND (1949) und CROSS u. Mitarb. (1951).

4.8.8. Magen und Darm

Im vorliegenden Beobachtungsgut wurden 5 x Metastasen in der Magenwand und 11 x im Dünndarm oder dessen Lymphabflußwegen festgestellt.

Angaben über die Häufigkeit von Mammakarzinometastasen im Gastro-intestinaltrakt sind im Schrifttum sehr unterschiedlich.

Tab. 14: Metastasen im Magen-Darmtrakt

Autor	Jahr	Fälle von Mamma-Ca.	Fälle Häufigkeit Metastasen			Ausdehnung
FRITSCHKE	1920	69	3	4	%	(ges.Magen-Darmtrakt)
WILLIS	1934					
eig.Beob.		69	2	3	%	(nur Magen)
zit.Lit.		KA insg.12				
SAPHIR u. PARKER	1941	43	2	5	%	(" ")
WALTHER	1948	186 (1) (Sektionen)	2	1	%	(" ")
HAAGENSEN	1955	100 (Sektionen)		18	%	(ges.Magen-Darmtrakt)
HARTMAN u. SHERLOCK	1961	204 (Sektionen)		18,1	%	(Magen u. Duodenum)
dav.Steroidther.		136		21,3	%	
ohne "		068		13,2	%	
GRAHAM III u. GOLDMAN (2)	1963	300 (klin.Beob.)	25	8	%	(ges.Magen-Darmtrakt)
davon fortge- schr.Stadium		75	25	33	%	
ASCH, WIEDEL u. HABIF	1968		52	16,4	%	(" " ")
(KAUFMANN)	1956		"selten"			" " "
(CONKLIN) (3)	1963		"sehr selten"			" " "

- Anm: 1. Klinische Beobachtung durch Sektion gesichert
2. Beobachtung aus chirurgisch-klinischem Patientengut
3. Kasuistik

So reicht bei Beurteilung der Häufigkeit von sehr selten (SHERLOCK u. HARTMAN, 1961) bis "nichts" Ungewöhnliches (GRAHAM u. GOLDMAN, 1963). Die Metastasen im Magen-Darmtrakt werden überwiegend in der Einzahl, in ein Viertel der Fälle jedoch auch multipel beobachtet. In zwei Drittel der Fälle befinden sich die Absiedelungen in Mukosa und Submukosa, seltener in Muscularis propria und Serosa (HARTMANN u. SHERLOCK, 1961; KAUFMANN, 1956).

Eine Abhängigkeit der Häufigkeit von der Steroidtherapie wird diskutiert. GRAHAM III u. GOLDMAN (1963) halten eine Beziehung zwischen Hormontherapie und (größerer) Häufigkeit von Magenmetastasen nach ihren Beobachtungen n i c h t für gegeben; CONKLIN (1963) hält einen Zusammenhang für möglich; ebenso HARTMANN u. SHERLOCK (1961) (s.Tab. 14).

Zur Frage der medikamentösen Behandlung in den eigenen 5 beobachteten Fällen fehlt 4-mal jegliche Angabe, in einem Fall wurde keine Steroidbehandlung durchgeführt.

Die klinische Diagnose von Metastasen, speziell ihre Abgrenzung gegenüber primären Karzinomen ist schwierig. Dazu: FRITSCHKE, 1920; HARTMANN u. SHERLOCK 1961; WALTHER, 1948; WILLIS, 1934.

Auch nach vergleichender histologischer Untersuchung - nach Probeexzision, Operation oder Autopsie - der Tumore im Magen und der Brustdrüse kann eine klare Aussage nicht immer gemacht werden. Dazu zwei einschlägige eigene Beobachtungen:

1. (F.-Nr. 020): Metastasierendes Karzinom unbekannten Ursprungs; histologische Untersuchung (Metastase): Adenokarzinom. Der dabei geäußerte Verdacht auf das Vorliegen eines Mammakarzinoms konnte klinisch nicht bestätigt werden.

Obduktion: in beiden Mammae, in symmetrischer Anordnung je ein knapp erbsgroßer Knoten: "scirrhus"

wachsendes Adenokarzinom".

Metastasen in den Lymphknoten der Axilla, entlang Trachea u. Bronchien, im Peritoneum und Mesenterium und gesamtem Retroperitoneum; Organmetastasen entsprechend der typ. Ausbreitung beim Mammakarzinom (s. Tab.) mit Metastasen im Magen u. Darm; kein Tumorgewebe in der sog. VIRCHOW-Drüse, keine Skeletmetastasen. Histologie (Magen): "Adenoide Bildungen und siegelringartige Zellen" (J.-Nr. 15/63).

2. (F.-Nr. 030): Bilateral succedanees (4 Jahre) Karzinom in beiden Brustdrüsen.

Obduktion: Ausgedehnte Metastasierung an den typischen Lokalisationen des Mammakarzinoms (s. Tab.), inklusiv Ovar, Nebennieren u. Gallenblasenwand, jedoch nicht in Skelet, axilläre Lymphknoten und der sog. VIRCHOW-Drüse. Tumor im Magen, Metastasen in den abdominalen Lymphknotenstationen. Histologie des Mammakarzinoms und des Tumors im Magen übereinstimmend: Carcinoma medullare simplex.

Unterschiedliche histologische Befunde können das Vorliegen unabhängiger Karzinome beweisen. Bei gleicher Histologie gelten Knochenmetastasen als beweisend für ein primäres Mammakarzinom (FITZWILLIAMS, 1925). Lymphknotenmetastasen in der sog. VIRCHOW-Drüse sind ebenso typisch für primäre Karzinome des Magens. Beides trifft in den zitierten Fällen nicht zu. Siegelringartige Zellen hat WALTHER (1948) 6-mal bei 260 Fällen mit gesichertem Mammakarzinom beobachtet. Alle Fälle zeigten eine ausgesprochene Neigung zur Ausbreitung in seröse Höhlen (Perikard, Peritoneum), metastasieren ungewöhnlich rasch und früh auf dem Lymph- und Blutweg und führen in sehr kurzer Zeit zum Tode. Nach Befund und Verlauf handelt es sich im vorbeschriebenen ersten Fall um ein solches "Carcinoma sigillocellulare". Im zweiten Fall kann nur aus der Topik der Lymphknotenmetastasen angenommen werden, daß es sich hierbei um ein primäres Magenkarzinom nach bilateralem Mammakarzinom handelt.

4.8.9. Zentralnervensystem

4.8.9.1. Gehirn

Die Angaben im Schrifttum über metastatische Hirntumoren schwanken. GRANT (1926) fand 9,8 % aller Hirntumoren metastatischen Ursprungs. Aber allein 4,7 %, also etwa die Hälfte aller Metastasen im Gehirn, waren Metastasen des Mammakarzinoms (GRANT).

Die Angaben über die Häufigkeit von Metastasen des Mammakarzinoms im Gehirn reichen von 4,9 % (GRANT, 1926) bis 29 % (ABRAMS, 1950).

Im Sektionsmaterial des Mainzer Pathologischen Institutes wurden in 19 bzw. 22 % Metastasen im Gehirn bei Mammakarzinom beobachtet (Anm.: In 5 Fällen bei 141 Sektionen wurde keine Schädelöffnung durchgeführt. Als "Metastasen im Gehirn" wurden auch Metastasen in der Dura (5-mal) und in der Leptomeninx (2-mal) gezählt).

Lokalisation im Gehirn

Tab. 15: Lokalisation der Metastasen im Gehirn

Fron- tal	Parie- tal -Lappen	Tempo- ral	Occipi- tal	occipito- temporal Bereich	Capsu- la in- terna	Gyrus cingu- li	Mesen- cepha- lon	Hypo- physe	Klein- hirn
9	11	1	4	4	2	1	2	5	4

Die Metastasen waren in der Ein- oder Mehrzahl vorhanden, stecknadelkopf- bis mandarinengroß (3-mal), überwiegend jedoch haselnußgroß. Nur in einem Teil der Fälle waren die Metastasen klinisch bekannt.

In einem Fall (F-Nr. 094) fand sich eine diffuse Karzinose der VIRCHOW-ROBIN'schen Räume, in einem anderen Fall neben einer solitären Metastase der Dura eine haselnußgroße Metastase im Plexus chorioideus des Cornu posterius beider Seitenventrikel (F-Nr. 066).

Seitenverteilung im Gehirn

Die rechte Großhirnhemisphäre war eindeutig häufiger von Metastasen betroffen als die linke - und zwar 8-mal waren Metastasen nur rechts, 2-mal nur links und 9-mal in beiden Großhirnhemisphären lokalisiert.

Dies widerspricht den Angaben in der Literatur: GRANT (1926) hat aus Anlaß eigener Untersuchungen zum Thema die einschlägige Literatur kritisch gesichtet und fand in allen Angaben übereinstimmend einen auffallend häufigeren Befall der linken Hemisphäre. Das wird als Folge des erhöhten Blutangebotes und der vermehrten Durchblutung gedeutet.

GRANT fand - ebenfalls abweichend von dieser Untersuchung - die Metastasen zumeist bilateral.

Übereinstimmend mit seinen Angaben kann bestätigt werden, daß die Gehirnmetastasen meist multipel auftreten: 8-mal Einzelmetastasen, 12-mal multiple Metastasen (Schnittdicke maximal 1 cm).

Die klinische Symptomatik ist bestimmt von Sitz, Zahl und Größe der Metastasen und kann sehr vieldeutig sein. Sie kann im Rahmen dieser Arbeit nicht erörtert werden.

4.8. 9.2. Rückenmark

In der vorliegenden statistischen Erhebung waren Rückenmark- und Gehirnmetastasen zusammengefaßt worden als "Metastasen im Gehirn": In beiden Fällen mit Metastasen im Rückenmark waren auch Gehirnmetastasen vorhanden (F.-Nr. 016, 036), nicht jedoch auch Wirbelsäulenmetastasen, wie dies LENZ und FREID (1931) beobachteten. Die Metastasen waren in der Medulla oblongata (F.-Nr. 016) oder als diffuse Karzinose im gesamten Rückenmark und der Cauda equina lokalisiert (F.-Nr. 036). - Die Seltenheit dieser Topik geht aus Angaben von WALTHER (1948) hervor, der auf eine Zusammenstellung von WILLIS (1934) verweist.

Metastasen in der Hypophyse

Die Metastasen in der Hypophyse verdienen gerade beim Mammakarzinom besondere Beachtung: Diese ergibt sich aus der anatomischen Sonderstellung zum Gehirn und aus den besonderen hormonellen Beziehungen zum metastasierenden Mammakarzinom.

Hypophysenmetastasen fanden sich bei 4 Obduktionen, in einem weiteren Fall lag der histologische Untersuchungsbericht von der Hypophysektomie vor. Alle 5 Fälle wurden in der Zeit

seit 1967 beobachtet. Obduziert wurden in diesem Zeitraum 72 (der 141) Patientinnen mit Mammakarzinom. Geht man davon aus, daß erst seit dieser Zeit die Hypophyse besondere Beachtung fand, so wurden in 6,4 % Hypophysenmetastasen beobachtet.

Einen Vergleich mit anderen Ergebnissen zeigt die Tabelle.

Tab. 16: Metastasen in der Hypophyse -
Vergleich der Häufigkeit der Angaben im Schrifttum

Autor	Jahr	Mammakarz. gesamt	Zahl	Häufigkeit (%) Hypophys.met.
GURLING u.Mitarb.	1957	44	11	25
SMULDERS u. SMETS	1960	77	20	28,1
DELARUE u. Mitarb.	1964	87	23	26,4
DUCHEN	1966	98	9	9,2
HÄGERSTRAND u. SCHÖNBECK	1969	308	46	14,9
SCHNEIDER u.Mitarb.	1972	73	14	19,2
eig.Befunde	1973	141	5	6,4

Mittelwert der oben erwähnten Literaturangaben (ohne die eigenen Ergebnisse): 18,1 % (Tab. modifiziert nach SCHNEIDER u. Mitarb. (1972)). Die eigene beobachtete Häufigkeit entspricht einer Häufigkeit, wie sie SCHNEIDER u. Mitarb. nur für jene malignen Geschwülste beobachtet haben, denen der Verdacht einer besonderen "Affinität" zur Hypophyse

nicht anhaftet (z.B. Prostata-Karzinom 2,9 %, Nierenkarzinom 2,5 %, Sarkome 2,5 %, Lungenkarzinom 7,7 %). SCHNEIDER (1972), ebenso HÄGERSTRAND u. SCHÖNBECK (1969) fanden kein anderes Karzinom mit einer dem Mammakarzinom entsprechenden Häufigkeit der Hypophysenmetastasen.

CAIN (1953) berichtet über 7 eigene Beobachtungen von Metastasen von Mammakarzinomen in der Hypophyse ohne aber die Gesamtzahl der metastasierenden Mammakarzinome seines Ausgangsmaterials zu nennen. ROSE u. MENNIG (1967) berichten 2 Fälle und weisen dabei auf die Seltenheit einschlägiger Veröffentlichungen hin. Die Diskrepanz der Häufigkeitsangaben kommt dadurch zustande, daß die Hypophysen bei Mammakarzinom nur teilweise histologisch untersucht worden sind. Der makroskopische Befund ist unzuverlässig, da alle sogenannten Mikrometastasen übersehen werden.

Klinisch festgestellt werden Hypophysenmetastasen nur selten (ROSE u. MENNIG, 1967; CAIN, 1953). Von den eigenen 5 Beobachtungen bestand in einem Fall der Verdacht auf das Vorliegen einer Hypophysenmetastase: Diabetes insipidus und die Röntgenaufnahme zeigte eine Verbreiterung des Türkensattels. Eine Patientin mit Metastasen in der Hypophyse und in beiden Nebennieren war infolge unbeherrschbarer Elektrolytentgleisungen verstorben.

Es handelt sich dabei um den einzigen Fall im Beobachtungsgut, in dem eine Elektrolytentgleisung bekannt ist. Zeichen, die auf das Vorliegen von Hypophysenmetastasen schließen ließen, sind also unsicher und vieldeutig. Während in 3 Fällen klinisch ein beginnender oder manifester Diabetes insipidus vorlag, fand sich jedoch nur in einem Fall eine Metastase in der Hypophyse.

4.8.9. Metastasen im Herzmuskel

Im Vergleich zu der in unserem Untersuchungsgut festgestellten Häufigkeit von Metastasen in den Blättern des Herzbeutels ($n = 40$), ist die Herzmuskulatur nur selten Absiedelungsort. Das entspricht den allgemeinen Erfahrungen auch von anderen malignen Neubildungen. Das Häufigkeitsverhältnis von Lunge-, Peri- und Epikardmetastasen und Herzmuskelabsiedelungen beträgt: 40 : 20 : 1. - Fälle des älteren Schrifttums sind bei SCHULTZ-BRAUNS (1933) und KAUFMANN (1956) verzeichnet, wohingegen HAAGENSEN (1971) keine Angaben macht. WALTHER (1948) konnte bei Mammakarzinomen nie Myokardmetastasen beobachten, zitiert jedoch WILLIS (1934), in dessen Statistik über sekundäre Geschwülste des Herzmuskels das Mammakarzinom an erster Stelle steht.

Bei den eigenen Beobachtungen handelt es sich um knotige intramyokardiale Metastasen einer 56 und 61 Jahre alten Frau, die als "frühe Absiedelungen" zu bezeichnen sind. In 2 weiteren Fällen waren die Metastasen vom Epikard in den Herzmuskel eingewachsen.

4.8.10. Skeletmetastasen

Die im vorgelegten Untersuchungsgut beobachtete Häufigkeit von Skeletmetastasen beim Mammakarzinom von 58 % wird durch die Angaben im Schrifttum (HAAGENSEN, 1957) nur zum Teil bestätigt. (KITAIN (1922), TURNER u. JAFFE (1941) - mit Einschränkung auch WALTHER (1948) - beobachteten ähnliche Häufigkeiten, bei den wegen oder mit Mammakarzinom verstorbenen Frauen. Die wahre Häufigkeit der Knochenmetastasen festzu-

stellen ist ein schwieriges, vielleicht undurchführbares Unterfangen, da es nicht möglich sein wird, alle Knochen in denen Metastasen sitzen könnten, so ausgiebig zu untersuchen, wie wir das mit den anderen Organen tun können. Bei den Sektionen im Mainzer Pathologischen Institut wurden regelmäßig die Brust- und Lendenwirbelkörper autoptisch begutachtet, die Rippen und das Sternum freigelegt und eingesägt, und der rechte Femur in seiner Länge eröffnet. Bei der Eröffnung des Schädels können auch die Schädelknochen, das Dach in der Durchsicht, der Schnitt und die Basis in der Aufsicht beurteilt werden. Die Knochen des Becken werden nur selten entnommen und eingesägt, so daß hier Differenzen zwischen den Untersuchungsverfahren der pathologischen Anatomie und Radiologie verständlich werden. Eine Unterscheidung der Lokalisation der Metastasen im Knochen selbst, ob im roten oder im gelben Mark oder in der Spongiosa, wurde bei der statistischen Erhebung nicht getroffen. Durch spezielle Arbeiten ist bekannt, daß nur in sehr seltenen Fällen nicht das rote Knochenmark Sitz der Metastase darstellt (DINEY, 1922; CARNETT u. HOWELL, 1930; WALTHER, 1948). - Ein Vergleich der Verteilung der Metastasen mit der Verteilung des roten Markes beim Erwachsenen mittleren Alters (s. Durchschnittsalter aller Fälle - Tab. 5) ergibt weitgehende Übereinstimmung. Diese Beobachtung wird sowohl durch die Ergebnisse von Untersuchungen an einem großen Patientengut (WALTHER, 1948) wie auch durch Kasuistiken (ADAIR u. HERRMANN, 1946) bestätigt.

Ferner muß beim Vergleich unterschiedlicher Ergebnisse in der Häufigkeitsverteilung von Skeletmetastasen beachtet werden, daß röntgenologisch Knochenmetastasen auch bei sehr

guter Technik erst von einem Durchmesser von ca. 1 - 1,5 cm an erkennbar sind (SNELL u. BEALS, 1964). Klinisches Leitsymptom für Skeletmetastasen sind Schmerz und neurologische Symptome (SNELL u. BEALS, 1964; LENZ u. FREID, 1931).

Wie Untersuchungen zeigten, führen Metastasen oft zu Spontanfrakturen, noch bevor sie röntgenologisch erfaßt werden können, besonders bei statisch ungünstiger Lokalisation wie in Oberschenkelhals und in Rippen (EHLERS u. GRIMSEHL, 1960; EHLERS u. RUEF, 1962; SNELL u. BEALS, 1964).

Das Verteilungsmuster der Metastasen im Skelet zeigen Abb. 3 und 5 in Verbindung mit Tab. 17 und Tab. 18 (Angaben in absoluten Zahlen und der Häufigkeit (%) bei 65 Fällen mit Skeletmetastasen = 100 %).

Die Rippenmetastasen können ausgehend vom roten Knochenmark oder durch Einbruch des Karzinoms in den knöchernen Thorax entstanden sein.

Tab. 17: Verteilungsmuster im Skelet

		n	%
<u>Femur</u>	nein	29	44
	ja	34	52
	KA	2	3
<u>Wirbelsäule</u>	nein	7	11
	ja	58	89
	KA	-	-
<u>Rippen,</u>	nein	39	60
<u>Sternum</u>	ja	26	40
	KA	-	-
Skeletmetastasen		65	100
gesamt		133	

11-mal keine Angaben!

Häufigkeit Metastasen im Skelet
(wegen Mammakarzinoms verstorb. Frauen)

116 ± 100 %

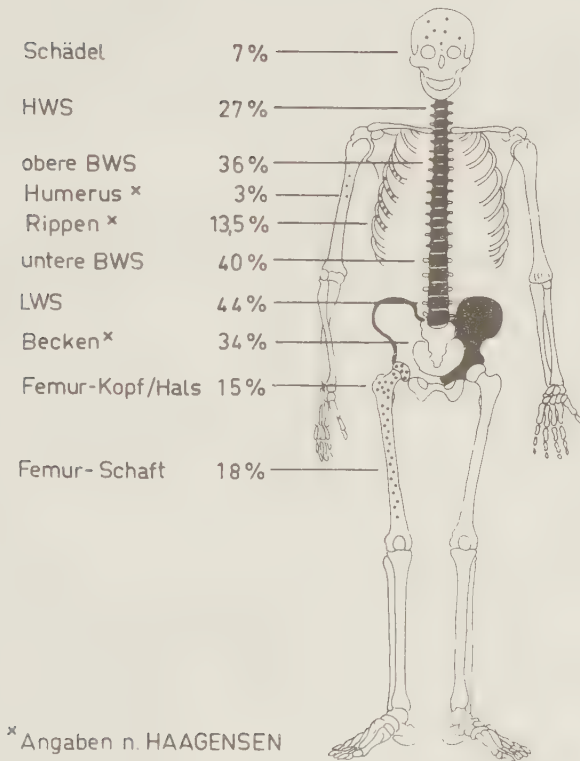


Abb. 5: Häufigkeit der Metastasen im Skelet
(wegen Mammakarzinoms verstorbener Frauen)

Tab. 18: Metastasenverteilung in Wirbelsäule und Oberschenkel

			n
HWS	einzelne	Metastasen	4
	zahlreiche	"	26
BWS	obere einzelne	"	3
	zahlreiche	"	36
	einzelne	"	1
	zahlreiche	"	43
LWS	einzelne	"	3
	zahlreiche	"	45
Femur			
-Kopf/Hals			17
-schaft	einzelne	"	
	zahlreiche	"	20

In dieser Übersicht sind die Frequenzen der Solitärmetastasen und multiplen Absiedelungen eingezeichnet. Daraus geht hervor, daß Einzelmetastasen kein Regelverhältnis zeigen, dagegen wiederholt sich die Gesetzmäßigkeit der apikokaudal ansteigenden Metastasierungsrate in der Wirbelsäule. Knochenmetastasen sind also fast immer polyostotisch. WALTHER (1948) beobachtete solitäre Herde noch viel seltener.

4.8.11.1. Laborchemische Auswirkungen der Skeletmetastasen

Es wurde versucht, aus den klinisch-chemischen Untersuchungen Beziehungen zu den verschiedenen Formen der Skeletmetastasen zu finden.

In 33 Fällen waren Laborwerte zu ermitteln; für 9 von 18 Fällen mit osteoplastischen, für 4 von 10 Fällen mit osteoklastischen Metastasen und für 4 Fälle der Mischform. Für die restlichen 16 Fälle fehlten Angaben.

Es bedeutet: "normal" - im Verlauf des Leidens lagen alle gemessenen Werte im Normbereich; "erhöht" bzw. "erniedrigt" - der Wert kann einmal oder in wiederholten Untersuchungen pathologisch erhöht bzw. erniedrigt gewesen sein oder auch erst terminal angestiegen sein; ist keine Angabe gemacht, so war die betreffende Untersuchung nicht durchgeführt worden oder, da der Wert im Normbereich lag, nicht im Krankenblatt vermerkt worden.

Die Laborwerte für Kalzium und Phosphor im Serum und Urin, Kalziumsalze im Urin und Transaminasen waren während der stationären klinischen Aufenthalte i.a. in regelmäßigen Abständen, jedoch in wechselnder Zahl (abhängig von Krankheitsdauer und Dauer des stationären Aufenthaltes) bestimmt worden; die jeweils angewandte Therapie wurde nicht berücksichtigt.

Tab. 19: Biochemische Veränderungen bei Vorhandensein von Skeletmetastasen

	bei 60 Fällen (unausgewählt)		bei 33 Fällen mit Skeletmetastasen		Fälle ohne Skeletmet. (Differenz)	
	n	%	n	%	n	%
Kalzium-Ausscheidung i. Urin	6	40	5	50	1	20
	9	60	5	50	4	80
	15	100	10	100	5	100
	45		23			
Kalzium-Salze i. Urin	19	70	12	60	7	70
	9	30	6	30	3	30
	28	100	18	100	10	100
	32		15			
Kalzium i. Serum	2	6	2	10	0	0
	7	21	5	20	2	20
	24	73	14	70	10	80
	33	100	21	100	12	100
	27		12			
Phosphatase, alkalische	24	60	20	80	4	40
	13	40	6	20	7	60
	37	100	26	100	11	100
	23		7			
Phosphatase, sauer	10	50	9	50	1	30
	11	50	8	50	3	80
	21	100	17	100	4	100
	39		16			

Bisher war zur Frage des Kalziumspiegels im Serum, insbesondere zur Hyperkalzämie beim Mammakarzinom von einem ausgewählten Material - nach Stadium und Lokalisation der Metastasen - ausgegangen worden (MAY u. BORM, 1962). In der vorliegenden Erhebung sollte die Frage nach Art und Häufigkeit der klinisch-chemischen Veränderungen in Fällen mit und in Fällen ohne autoptisch gesicherte Skeletmetastasen beantwortet werden.

Die Kalziumausscheidung im Urin bei Skeletmetastasen ist erhöht

Die angegebenen Zahlen sind zwar klein, vor allem die Fälle ohne Angabe zu zahlreich, um daraus eine sichere allgemeingültige Angabe herleiten zu können.

Die Beobachtungen werden jedoch auch durch die Angaben im Schrifttum bestätigt: Der Mineralverlust - Kalzium und Phosphor - ist typisch für osteolytische Knochenmetastasen (SCHILLING u. LASZLO, 1951; LASZLO u. Mitarb., 1952; GRAHAM, 1963), wobei jedoch die Ausscheidung von Phosphor im Urin nicht im gleichen Maße wie diejenige von Kalzium zunimmt (SCHERMULY, 1964). FROMM (1967) fand erhöhte Kalziumwerte im Urin unabhängig von der Form der Skeletmetastasen in einer signifikant erhöhten Zahl der Fälle. SCHERMULY (1964) berichtet ähnliche Ergebnisse, fand jedoch die Kalziumwerte bei osteolytischen Metastasen stärker erhöht als bei osteoplastischen Metastasen.

Knochenmetastasen werden üblicherweise unterteilt in osteoplastische und osteoklastische bzw. osteolytische Formen.

Diese sind jedoch selten in reiner Ausprägung, sondern als Mischform mit Überwiegen der einen oder der anderen Komponente vorhanden. Trennung und Zuordnung zur einen oder anderen Gruppe hängt in vielen Fällen von der subjektiven Beurteilung des Untersuchers ab. Das erschwert die statistische Verwertbarkeit der Angaben. Auch bei Metastasen erfolgt entsprechend dem Vorgang beim physiologischen Knochenumbau primär ein Knochenabbau durch Osteoklasten, der seinerseits Knochenanbau stimuliert. Osteoplastische Metastasen können den langsam wachsenden Formen des metastasierenden Mammakarzinoms zugeordnet werden. In allen Fällen mit osteoklastischen Metastasen waren die Frauen jedoch schon nach sehr kurzer Laufzeit (s.Tab. 20) verstorben. Somit bieten die biochemischen Befunde neben der Histologie von Primärtumor und Metastase weitere wichtige Parameter zur Beurteilung der Prognose (LENZ u. FREID, 1931).

Die Hyperkalzurie - bei normalem Serumkalzium - gewinnt zunehmend größeres Interesse für Diagnostik und Therapie. Als Hinweis zur Früherkennung von Knochenmetastasen mit drohender Hyperkalzämie und deren frühestmögliche Behandlung zur Vorbeugung einer Nephrokalzinose und Niereninsuffizienz (SCHILLING u. LASZLO, 1953; MYERS, 1956; MYERS, WEST, PEARSON u. KARNOWSKY, 1956; MAY u. BORM, 1962; KLEINFELD, 1962; GRAHAM, 1963; SCHERMULY, 1964; MANNHEIMER, 1965; FROMM, CLOSA u. GUERRINI, 1967; MARTZ, 1968).

Rasche Demineralisierung des Knochens bei intakter Nierenfunktion verursacht Hyperkalzurie. Die Kurve der Kalziumkonzentration kann^{da} bei einem wellenförmigen Verlauf nehmen als Spiegel der Dynamik des osteolytischen Prozesses (LASZLO u. Mitarb., 1952; SCHERMULY, 1964) (s.Tab. 19).

Folge langandauernder vermehrter Kalziumausscheidung sind interstitielle und tubuläre Verkalkung, nachfolgend Ausscheidungsstörung, Hyperkalzämie und schließlich Nierenversagen. Eine zusätzliche Alkalose fördert auch die Ablagerung von Kalk in anderen Geweben des Organismus.

Kalzium im Serum:

Erhöhte Serumkalziumspiegel wurden nur 2-mal nachgewiesen (beides Fälle mit osteolytischen Metastasen; s.Tab. 19 - Spalte 3 Kalzium i.Serum).

SCHERMULY (1964) dagegen beobachtete Hyperkalzämie bei jeder 5. Patientin mit osteolytischen Metastasen. MAY u. BORM (1962) fanden bei einem unausgesuchten Patientenkollektiv (Stad. III) in 21,1 % osteolytische Metastasen. Sie stellten die im Schrifttum genannten Häufigkeitsangaben zusammen und fanden Angaben zwischen 1 und 29 % bezogen auf Fälle im Stadium III. In den Stadien I und II fanden sie die Serumkalziumwerte nicht erhöht. Normales Serumkalzium ist daher Ausdruck des langsamen Wachstums der Metastasen und noch erhaltener Nierenfunktion (MYERS, 1956; SCHLLING u. LASZLO, 1962; SCHERMULY, 1964). Im vorliegenden Beobachtungsgut dagegen Normwerte in vier Fünftel der Fälle mit Skeletmetastasen und Hyperkalzurie vor. Hypokalzämie war in den Fällen mit und ohne Skeletmetastasen annähernd gleich häufig zu beobachten (s.Tab. 19). Die Höhe des Serumkalzium läßt eine gesetzmäßige Relation zu Ausdehnung oder Aktivität der Knochenmetastasen nicht erkennen (MAY u. BORM, 1962; LASZLO, SCHULMAN, BELLIN, GOTTESMAN u. SCHLLING, 1952). Ist die Ur-

sache der Hypokalzämie erhöhte Kalziumbedarf durch vermehrten Aufbau von Knochensubstanz wie bei osteoplastischen Metastasen, so findet man als weiteres Zeichen eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (MYERS, 1956; SCHILLING u. LASZLO, 1951).

Bei Fehlen osteoplastischer Metastasen wird dabei auch die Absonderung einer Thyreokalzitronin-ähnlichen Substanz diskutiert (HALL, GRIFFITHS u. PETREAK, 1966). Eine Abhängigkeit des Mineralhaushaltes - insbesondere des Kalziumstoffwechsels - von der Behandlung mit männlichen und weiblichen Geschlechtshormonen ist ebenfalls bekannt (MYERS, 1956; KLEINFELD, 1962; MAY u. BORM, 1962). Ferner wird eine Hypokalzämie bei Lungenkrebs, bei Prostatakarzinom als Zeichen eines Behandlungserfolges, bei chronischer Leukämie, aber selten bei Brustdrüsenkrebs beobachtet (HALL u. Mitarb., 1966).

Die alkalische Phosphatase war in 80 % der Fälle mit Skeletmetastasen erhöht. Das ist Ausdruck und Folge des Gegenregulationsmechanismus des Organismus. Besonders stark erhöht werden die alkalische Phosphatase gefunden bei reossifizierten Skeletmetastasen (SCHERMULY, 1964). Normale alkalische Phosphatase bei erhöhter Kalziumausscheidung im Urin beweisen die Unfähigkeit des Organismus, den Knochen gleich schnell wieder aufzubauen (SCHILLING u. LASZLO, 1951). Dies war im vorliegenden Untersuchungsgut 1-mal zu beobachten.

Der Bestimmung der sauerer Phosphatase als Suchreaktion für Knochenmetastasen kommt keine wesentliche Bedeutung zu. In Fällen mit Skeletmetastasen wurde sie nicht häufiger erhöht gefunden als im Vergleichsmaterial ohne Skeletmetastasen.

4.8.11.2. Lebenserwartung bei Skeletmetastasen

Die durchschnittliche Krankheitsdauer (statistisch sog. Laufzeit) aller Fälle mit Knochenmetastasen betrug 3,25 Jahre. Sie ist also im Vergleich mit der Krankheitsdauer jener Fälle ohne Skeletmetastasen nicht wesentlich verändert. Die Überlebenszeit vom Zeitpunkt des Auftretens der Skeletmetastasen ist sehr unterschiedlich. Sie beträgt durchschnittlich 10 Monate, bei bereits vorhandenen visceralen Metastasen jedoch nur 8 Monate (LENZ und FREID, 1931; SNELL u. BEALS, 1964). Manche Autoren halten Knochenmetastasen für späte Metastasen (CARNETT u. HOWELL, 1930) - s.auch Kap. 4.10. -.

Die Lebenserwartung und Prognose hängt jedoch eng zusammen mit der histologischen Form und biochemischen Aktivität der Knochenmetastasen (s.Tab. 20): In Fällen mit osteoklastischen Metastasen ist die Prognose besonders schlecht, und zwar hinsichtlich der durchschnittlichen als auch der maximal zu beobachtenden Überlebenszeit. Die Frauen waren im Durchschnitt auch wesentlich jünger.

Tab. 20: Krankheitsdauer (sog. Laufzeit) bei Skeletmetastasen und Alter der Frauen

	N	%	Laufzeit		Durchschn.		Alter		Durchschn.
			min.	max.	min.	max.	min.	max.	
osteoplast.	18	28	00	1x	13	4, 3	36	81	58, 1
osteoklast.	10	15	00	2x	04	1, 7	35	76	52, 6
gemischt	7	11	00	1x	08	3, 6	33	71	54, 9
KA	30	46							

1-mal keine Angabe; 1 Patient (LZ = 100) an interkurrenter Erkrankung verstorben.

Krankheits-
dauer in Jahren

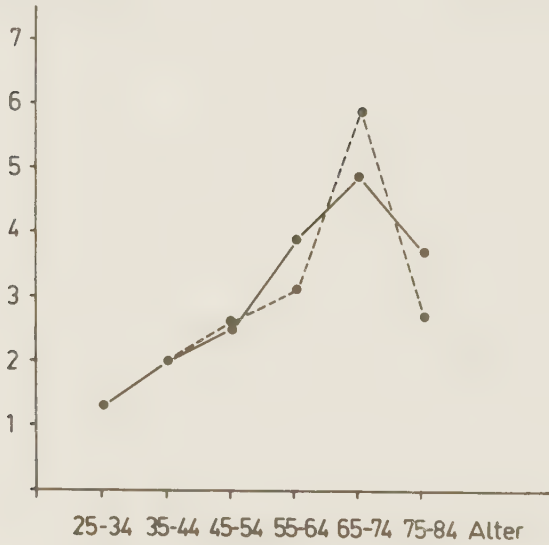


Abb. 6: Beziehungen der Krankheitsdauer zum Alter der Patientin.

----- an Mammakarzinom Verstorbene

——— Gesamt-Beobachtungsgut

Dies gilt sowohl für die Gesamtzahl der Fälle als auch für die Fälle wegen Mammakarzinoms verstorbener Frauen. Die graphische Darstellung veranschaulicht dies deutlich. Die Ergebnisse sind jedoch wegen des noch zu geringen Zahlenmaterials statistisch nicht signifikant.

Der Einfluß des Alters auf die Überlebenschance wird in verschiedenen Veröffentlichungen im Schrifttum nicht ausgeschlossen; HARRINGTON (1953) beobachtete in einer Studie zur Prognose des Mammakarzinoms ebenfalls eine bessere Prognose des Karzinoms im höheren Lebensalter. Nach RUEF (1960) ist das Lebensalter für die Prognose "sicher nicht ohne erheblichen Einfluß". Nach HERFARTH (1970) jedoch ist die Prognose in höherem Alter nur daher besser, weil bei jungen Frauen zu wenig an die Möglichkeit des Mammakarzinoms gedacht wird. Er belegt diese Auffassung mit eigenem Beobachtungsmaterial. KARIUS (1970) beobachtete in höherem Alter vermehrt histologische Formen mit besserer Prognose (insbesondere lobuläres und Milchgangs-Karzinom). Somit sind Alter und längere Überlebenszeit nur mittelbar miteinander verbunden.

4.10. Reihenfolge des Auftretens hämatogener Metastasen
in Leber, Skelet, Gehirn und Lunge (mit Pleura
visceralis)

Die Aussagen zur Reihenfolge des Auftretens von Metastasen in den genannten Organen basieren auf den Ergebnissen der klinischen Diagnostik von Fällen, in denen der Krankheitsverlauf durch das Krankenblatt lückenlos dokumentiert war und Übereinstimmung von klinischem und Obduktionsbefund bestand. Klinisch wurden "Organmetastasen" - aufgrund der Symptomatologie, chemischer und physikalischer Untersuchungen - weit häufiger diagnostiziert als autoptisch bestätigt werden konnten.

Erkrankungen der Lungen und des Mediastinums wurden häufig (10 Fälle von 33) als Lungenmetastasen, Zeichen der Leberparenchymschädigung (7 von 20 Fällen) als Lebermetastasen mißdeutet. Entgegen der Behauptung von CARNETT u. HOWELL (1930), wonach neurologische Symptome nicht als Zeichen für Skeletmetastasen, sondern für Gehirnmastasen gedeutet werden sollten, entsprach eine typische neurologische Symptomatik nur in einem Fall (F.-Nr. 096) einer zerebralen Metastase. Diese war fälschlicherweise als primärer Hirntumor diagnostiziert und operativ entfernt worden. In allen anderen Fällen lagen Metastasen in der Wirbelsäule vor.

Die Zahl der Beobachtungen von Metastasen in den genannten Organen an erster (I), an zweiter (II) oder dritter (III) Stelle der Reihenfolge zeigt folgende Tabelle 22:

Tab. 22: Reihenfolge der Beobachtung von Metastasen

Reihenfolge	I.	II.	III.
Leber	10	4	3
Skelet	19	6	-
Lunge	14	6	1
Gehirn	2	4	2

als erste Metastasen

Skelet und Lunge	1-mal	-	-
Leber und Lunge	1-mal	-	-
Skelet und Leber	1-mal	-	-

nach Lungenmetastasen

Skelet und Leber	-	1-mal	-
------------------	---	-------	---

Nach diesen Beobachtungen kommen Gehirnmetastasen nur selten an erster Stelle der Reihenfolge der Organmetastasen vor.

SCHERMULY, SOLTH u. WEBER (1961) beobachteten am häufigsten Knochenmetastasen als erste Organmetastasen, gefolgt von Lungenmetastasen; selten (2,4 % ihres Beobachtungsgutes) fanden sie Gehirnmetastasen an erster Stelle der Reihenfolge, am seltensten jedoch Lebermetastasen (1,8 % von 47 Fällen).

SKLAROFF u. CHARKES (1968) fanden - durch isotopendiagnostische Untersuchungen mit Sr^{85} - gar schon zum Zeitpunkt der Mastektomie in 16 % (aus 64 Fällen) Knochenmetastasen bei unverdächtigem Röntgenbefund.

Nach CARNETT u. HOWELL (1930) treten Skeletmetastasen meist erst im Endstadium der Erkrankung, nach ausgedehnten visceralen Metastasen auf.

Häufiger als Lymphknotenmetastasen waren Organmetastasen an erster Stelle der Reihenfolge der Metastasierung nach der Mamma-Amputation zu beobachten (Verhältnis 2,2 : 1). Dabei waren bis zu 108 Monate - in einem besonderen Fall sogar 12 Jahre - bis zum Auftreten der ersten Organmetastase vergangen; bis zur Beobachtung von Metastasen in einem weiteren Organ dauerte es maximal 12 Monate; das zeitliche Intervall bis zum Auftreten von Metastasen im dritten Organ betrug maximal 8 Monate. Häufig wurden Metastasen jedoch bereits gleichzeitig in verschiedenen Organen festgestellt.

6-mal waren Organmetastasen erst nach und nur in 2 Fällen vor Auftreten eines lokalen Rezidivs diagnostiziert worden. Diese Beobachtung würde die Vermutung stützen, daß die Metastasierung vom Narbenrezidiv ausgeht, dieses also in prognostischer und therapeutischer Sicht einem primären Mammakarzinom gleichgestellt werden kann (COLLINS, 1956; SPRATT, 1967).

4.11. Akute Todesursachen (wegen Mammakarzinoms
Verstorbener)

Tab. 23: Akute Todesursachen

1. <u>Lungenarterienembolie</u>	19
2. <u>Narkosezwischenfälle</u> (Hirnschwellung, akutes Herzversagen in Narkose, akute Blutung)	5
3. <u>Pulmonale Insuffizienz</u> bei differenzierter lymphangischer Karzinose beider Lungen (erniedrigte O_2 -Sättigung des Blutes)	4
4. <u>Coma hepaticum</u> bei ausgedehnten Leber- metastasen	3
5. <u>Massenblutung</u> im Mediastinum durch Gefäß arrosion oder Ösophagusvarizenblutung	3
6. <u>Herzbeutel tamponade</u> durch Tumormassen	3
7. <u>Gefäßkompression</u> durch Metastasen im vorderen Mediastinum	2
8. <u>Urämie, Elektrolytentgleisung</u> (Nebennie- ren- und Hypophysenmetastasen)	2
9. <u>Parietalthrombose</u> im linken Herzvorhof	1
10. Akute tryptische <u>Pankreatitis</u>	1
11. <u>Hirndruck</u> durch Hirnmetastase	1

Anm. ad 2.: Hirnschwellung

akutes Herzversagen während der Operation
oder in der Aufwachphase

akute Blutung - unstillbare Blutung während
oder kurz nach der Operation (i.B. der Ope-
rationswunde)

Von den durch eine Komplikation bei der Behandlung akut verstorbenen Frauen sind 7 bereits im Verlauf der ersten 3 Wochen nach der Operation, 2 innerhalb der 3 Wochenfrist nach einer Nachoperation verstorben. In 6 dieser 9 Fälle waren bei der Obduktion noch keine Fernmetastasen festzustellen.

Der Tod war bei fortschreitender Ausbreitung der Metastasen in der Mehrzahl der Fälle nicht durch ein akutes, vom bestimmten Sitz einer Metastase bestimmtes Ereignis, sondern durch die mit der Tumorausbreitung verbundenen metabolischen und hämodynamischen Regulationsstörung eingetreten.

So sind die Frauen zumeist in protrahiertem Kreislaufversagen mit ubiquitären Metastasen verstorben. Sie waren gelegentlich kachektisch und oft anämisch, z.T. bestand eine hochgradig vermehrte allgemeine Blutungsneigung, so daß meningale, zerebrale oder massive intestinale Blutungen als mittelbare Todesursache anzuschuldigen sind.

4.12. Krankheitsdauer und Todesursache

Die ganz überwiegende Zahl der Patientinnen, die mit Metastasen des Mammakarzinoms verstarben, sind in den ersten 5 Jahren nach der Amputation verstorben (s.Abb. 7, s.Tab. 7).

Davon starben durch das Mammakarzinom die meisten Frauen in den ersten beiden Jahren der Behandlung (35 % der Behandel-

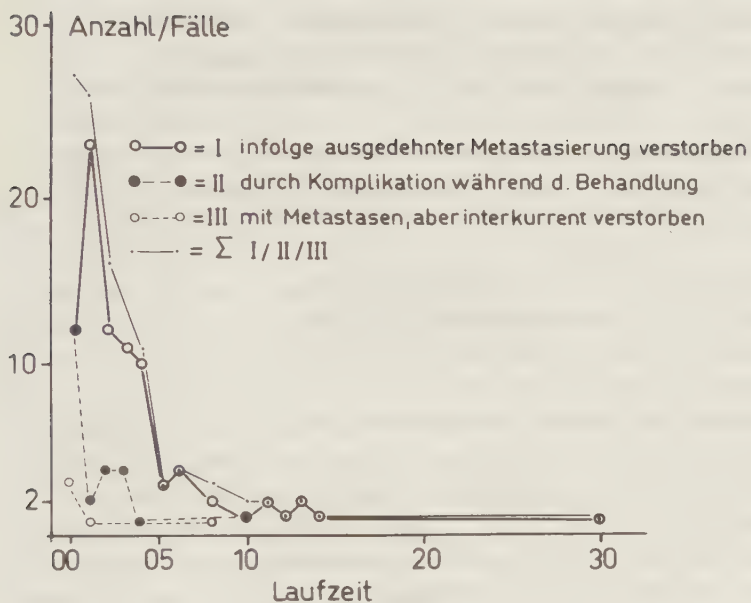


Abb. 7: Unterschiedliche Krankheitsdauer der an Mammakarzinom Erkrankten.

ten bzw. 42 % der durch Mammakarzinom Verstorbenen), wobei im ersten Behandlungsjahr die Hälfte durch eine plötzliche Komplikation, im darauffolgenden Jahr 23 von 25 Frauen infolge der fortschreitenden Metastasierung starben.

Eine zweite Gruppe starb im 3. - 5. Jahr der Behandlung (16 - 15 - 11 Frauen, insgesamt 36 % der durch Mammakarzinom Verstorbenen). Im 3. und 4. Behandlungsjahr war auch die Zahl der durch eine Komplikation Verstorbenen - nochmals ansteigend - Ausdruck und Folge der Rezidivbehandlung.

78,4 % der Frauen mit Mammakarzinom haben also die ersten 5 Behandlungsjahre nicht überlebt, indem sie an den Folgen des Mammakarzinoms verstorben sind.

Doch können die diesen Zeitraum Überlebenden beim Mammakarzinom nicht als geheilt betrachtet werden, denn auch bis zu 30 Jahre nach der Amputation starben noch Frauen infolge des Karzinoms. Diese langen Überlebenszeiten stellen Ausnahmen dar. Sie sind auch nicht durch medikamentöse Therapie erreicht worden. Die Frauen waren nach der Amputation jahrelang beschwerdefrei. Nach der klinischen Manifestation der Metastasen kam es dann zu einem ebenso schnellen, manchmal gar kurzfristig foudroyanten Verlauf wie bei den bereits mit Metastasen zur ersten Behandlung aufgenommenen Frauen.

Die durchschnittliche Laufzeit der metastasenfreien Erkrankung, die infolge eines unabhängigen zweiten Leidens verstorben sind, betrug 6,84 Jahre.

Diese Fälle gelten in praxi als geheilt, aber unter stati-

stischen Gesichtspunkten liegt eine Selektion infolge eines vorzeitigen Todes vor.

Tab. 24: Übersicht zur durchschnittlichen Laufzeit (Krankheitsdauer) der infolge unabhängiger Krankheit ohne Metastasen verstorbenen Frauen

Fall-Nr.	Alter	Lz	zum Tode führendes Grundleiden
1.	045	78	00 allgemeine Arteriosklerose
2.	011	73	01 Pleuraempyem
3.	083	75	01 szirrh. Magenkarzinom
4.	139	69	01 myeloblastäre Myelose
5.	058	74	03 allg.Arteriosklerose, apoplekt.Insult
6.	024	50	04 allg.Arteriosklerose, Massenblutung
7.	023	73	05 ulzeröse Endokarditis der Aortenklappen
8.	097	57	06 kleinzelliges Retikulosarkom
9.	086	72	08 allg.Arteriosklerose, Hypertonie, Diabetes: Lungenarterienembolie
10.	080	62	11 Bronchialkarzinom
11.	141	64	11 atrophische Leberzirrhose
12.	012	64	14 papilläres Ovarialkarzinom
13.	128	75	24 metastasierendes Ovarialkystom
Durchschnitt:	68	6,84	

Anm.z.Tab. ad 1. (F.-Nr. 045): Verstorben 30 Tage nach Amputation

keine Angaben zur Laufzeit: 4-mal

Die Patientinnen waren durchschnittlich 68,8 Jahre alt geworden (17 Fälle).

Tab. 25: Laufzeiten (Krankheitsdauer) in Fällen
mit Metastasen ausgewählter Lokalisation

	Laufzeiten			n
	min.	max.	$\bar{x}$	
Narbenrezidiv	00	12	2,9	15
Haut	00	14	3,5	23
"Cancer en cuirasse"	02	14	10,5	4
Pleura visc./Lunge	00	30	3,4	79
Leber	00	13	2,7	65
Milz	00	12	1,54	11
Nieren	00	14	3,3	14
Nebennieren	00	14	3,3	24
Bauchspeicheldrüse	00	04	1,5	11
Ovar	00	10	2,5	8
Uterus	00	04	2,2	5
Skelet	00	14	2,8	65
Gehirn	00	08	2,2	22
Lymphknoten	00	30	3,1	90
Gesamtmaterial	00	30	3,4	128

Nicht so einheitlich wie das Durchschnittsalter sind die durchschnittlichen Laufzeiten bei den Fällen mit Metastasen bestimmter Lokalisationen. Bemerkenswert ist die kurze Krankheitsdauer (Laufzeit) bei Fällen mit Metastasen in der Milz und im Pankreas, ebenso die bei osteolytischen Skeletmetastasen (Tab. 20).

Kürzer als im Durchschnitt des Gesamtbeobachtungsgutes sind auch die Laufzeiten bei Gehirn-, Skelet-, Uterus-, Ovar- und Lebermetastasen.

Die durchschnittliche Laufzeit bei Nebennierenmetastasen entspricht nicht den üblichen Erwartungen, aber den Beobachtungen in der Literatur.

Die Fälle mit "Cancer en cuirasse" waren erwartungsgemäß Fälle mit langer Laufzeit (Tab. 25), jedoch werden anscheinend gerade die jüngeren Frauen vom Panzerkrebs besonders bedroht (s.Tab. 5).

4.13. Seitenverteilung

Die rechte Brustdrüse ist 61-mal, das heißt häufiger Sitz des Karzinoms als die linke Brustdrüse. Dies widerspricht den Angaben im Schrifttum (BAUER, 1971). Dort wird stets ein häufigerer Befall der linken Seite angegeben und als Ausdruck dafür gewertet, daß bei der allgemeinen Rechtshändigkeit die linke Brustdrüse genauer beobachtet wird.

Die große Zahl (27) der bilateralen Mammakarzinome im weitesten Sinn kann wohl kaum als alleinige Ursache dieses, im üblichen Sinne umgekehrten Verhältnisses angeschuldigt werden.

Tab. 26: Zur Seitenverteilung des Brustdrüsenkrebses

	Laufzeiten			KA	Durchschnitts- alter	Fälle
	min.	max.	Durchschnitt			
rechte Seite	00	24	3,6	5	59	61
linke Seite	00	30	3,3	4	60	47
bilateral	00	12	2,3	3	53	27
KA						6

Anm.: KA - keine Angabe

Die durchschnittlichen Laufzeiten sind für beide Seiten nahezu gleich; dagegen bei bilateralem Mammakarzinom wesentlich (ca. 1 Jahr oder ein Drittel) kürzer. Das Alter der Frauen ist wesentlich niedriger als bei einseitigem Brustdrüsenkrebs.

4.14. Körpergewicht

Häufig wird bei Frauen mit Mammakarzinom noch beim Tode eine allgemeine Adipositas beobachtet.

Andererseits entspricht es allgemeiner Erfahrung, daß viele Patienten mit malignen Erkrankungen, besonders wenn das Leiden sich über einen längeren Zeitraum erstreckt, extrem abmagern.

Der Leichnam war kurze Zeit nach dem Tode gewogen worden; Einteilung in Normalgewicht, Kachexie und Adipositas nach den wiss.Tab. GEIGY, Grenze zur Kachexie die Untergrenze für Idealgewicht, Grenze gegen Adipositas: Bundesbürgerdurchschnittsgewicht der jeweiligen Alters- und Größenklasse abzüglich 2,5 kg für leichte Hauskleider; bei über 69-jährigen galten die Werte der Altersgruppe der 60 - 69-jährigen.

Tab.: 27: Übersicht über den allgemeinen Ernährungszustand der Verstorbenen (121 Ff. 1960 - 1970)

Gewichtsklasse	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	37	36	5	20	33	43	30	42
Kachexie	16	15,7	3	12	13	17	13	18
Adipositas	49	48	17	68	31	40	28	39
KA	19		1					
Gesamtzahl	121		26					
Gesamtzahl mit Angaben zum Gewicht	102	100	25	100	77	100	71	100

bilat. unilat. unilat.MCa.
MCa. MCa. abzügl.in-
terkurrent
Verstorbener

Das Körpergewicht kann während des Krankheitsverlaufes man-
nigfachen, exogen und vielleicht auch endogen bedingten
Schwankungen unterworfen sein. Die ursächlichen Faktoren
sind vielzählig und nur teilweise zu erfassen.

Aus der tabellarischen Übersicht wird deutlich, daß bei al-
len Formen der Mammakarzinome eine Kachexie verhältnismäs-
sig selten auftritt (12 - 17 %). Im Vergleich zu den Nor-
malgewichten besteht relativ häufig eine Neigung zur Adipo-
sitas. Das heißt, daß bei Mammakarzinomen Normal- und Über-
gewichte in etwa gleicher Frequenz zu beobachten sind. Be-
merkenswert häufig ist Adipositas bei bilateralem Mamma-
karzinom. Unter dem Einfluß einer Androgen-Therapie tritt
häufiger eine Fettleibigkeit auf.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Im Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität Mainz waren von 1960 - 1972 (einschließlich) 141 Obduktionen von verstorbenen Frauen mit Mammakarzinomen durchgeführt worden. Die Ergebnisse der Obduktionen wurden verschlüsselt und statistisch ausgewertet, ebenso klinische Angaben zu den Fällen.

1. Die Kurve der Altersverteilung zeigt 3 oder 1 Häufigkeitsgipfel, und zwar zwischen dem 50. - 54. und etwas niedriger zwischen dem 60. - 64. und dem 70. - 74. Lebensjahr bei 5-Jahresgruppen oder zwischen 55. - 64. Lebensjahr bei 10-Jahresgruppen. Mit zunehmendem Alter steigt auch die Zahl der Fälle, in denen die Frauen nicht mehr am Mammakarzinom, sondern einer interkurrenten Erkrankung sterben.
- Aus dem Verteilungsmuster der hämatogenen Geschwulstabsiedlung wurden Verlaufsformen des Tumors aus der Sicht der pathologischen Anatomie neu aufgezeigt und mit den Angaben im Schrifttum verglichen.
Die Betrachtung von Häufigkeitsbeziehungen hämatogener Metastasen erlaubt neue Schlüsse: Bei Fällen mit Lungenmetastasen liegen häufiger als im Gesamtbeobachtungsgut Metastasen in den axillären, supraklavikulären und mediastinalen Lymphknoten, seltener jedoch in der Leber und den abdominalen Lymphknoten vor. Das Vorkommen von Lebermetastasen ist mit einer allgemeinen relativen Ver-

mehrung der Metastasen in verschiedenen Organen und besonders in den retro-peritonealen Lymphknoten verbunden. Mit Skeletmetastasen ist dabei in zwei Drittel der Fälle zu rechnen. Bei Nachweis von Milzmetastasen muß mit Skeletmetastasen und Lebermetastasen in jedem Fall gerechnet werden. Zusammen mit Skeletmetastasen treten häufiger Leber- und Nebennierenmetastasen auf.

Eine Abhängigkeit der Metastasenverteilung vom Alter der Frauen scheint nicht zu bestehen. Ebenso bleibt das Muster der Metastasierung des Mammakarzinoms unabhängig von der Krankheitsdauer im wesentlichen gleich.

3. Aus dem makroskopischen Bild der Metastasen kann in vielen Fällen eine Beziehung zur Pathogenese der Lungenmetastasen hergestellt werden. Lebermetastasen des Mammakarzinoms haben bereits makroskopisch ein für das Mammakarzinom weitgehend charakteristisches Aussehen. Diese Erkenntnis ist klinisch bedeutungsvoll bei der laparoskopischen Untersuchung der Leber als Hinweis auf den möglichen Primärtumor bei Lebermetastasen.
4. Bemerkenswert ist die Beobachtung bei endokrin aktiven Organen (Ovar, Nebenniere, Hypophyse), daß, trotz weitgehender Zerstörung ihrer Struktur durch Metastasen anscheinend noch minimale Reste funktionierenden Gewebes zur Aufrechterhaltung der Funktion ausreichen.
5. Bei paarig angelegten Organen werden in der Mehrzahl der Fälle beide Seiten betroffen. Dies dürfte häufig auch die Ursache für die unterschiedlichen Häufigkeitsangaben im Schrifttum über den Befall dieser Organe mit Metastasen sein.

6. Es werden Mammakarzinom-Metastasen in verschiedenen Organen und Organsystemen in ihrer Häufigkeit und klinischen Bedeutung beschrieben.
7. Skeletmetastasen treten polyostotisch auf. Dabei zeigen die multiplen Absiedelungen in der Wirbelsäule eine apikokaudal ansteigende, im Femur umgekehrt, eine distalwärts abnehmende Metastasierungsneigung. Einzelmetastasen im Skelet zeigen dagegen kein Regelverhältnis. Die Skeletmetastasen greifen unmittelbar in den Mineralhaushalt ein. Dabei ist - mit Ausnahme der Fälle mit rein osteoplastischen Metastasen - die Kalziumausscheidung im Urin meist erhöht. Der Serumkalziumspiegel ist abhängig vom Kalziumausscheidungsvermögen der Niere und liegt zumeist im Normbereich. Eine Relation des Serumkalzium zu Ausdehnung oder Aktivität der Knochenmetastasen besteht bei intakter Nierenfunktion nicht. Eine Hyperkalzämie war nur in 2 Fällen zu beobachten.
- Knochenmetastasen waren in den Beobachtungsfällen häufig die frühesten Organmetastasen, gefolgt von Lungenmetastasen.
- Fast immer bestehen zum Zeitpunkt des Auftretens klinischer Symptome von Gehirnmetastasen bereits Wirbelsäulenmetastasen.
8. 78,4 % der Frauen mit Mammakarzinom sind während der ersten 5 Behandlungsjahre an den Folgen des Karzinoms verstorben. Die die 5-Jahresgrenze Überlebenden gelten zwar in praxi als geheilt, doch waren auch bis 30 Jahre nach der Amputation noch Frauen an den Folgen eines metastasierenden Karzinoms gestorben. Fälle, die nach un-

terschiedlich langer Krankheitsdauer an interkurrenten Krankheiten sterben, stellen unter statistischen Gesichtspunkten nur eine Selektion infolge des vorzeitigen Todes dar.

9. Metastasen in Milz und Bauchspeicheldrüse und osteolytische Metastasen finden sich in Fällen ungewöhnlich kurzer Krankheitsdauer. Dagegen tritt der sog. Panzerkrebs in Fällen extrem langer Krankheitsdauer auf.
10. In 12 bzw. 17 % aller Formen des Mammakarzinoms tritt eine Kachexie auf. Auffallend häufig ist eine Neigung zur Adipositas, besonders bei prognostisch ungünstigen bilateralen Brustdrüsenkrebsen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAIMS, H.L., R. SPIRO und N. GOLDSTEIN: Metastasis
in Carcinoma.
Cancer, 3: 74-85 (1950)
2. ADAIR, F.E. und J.B. HERRMANN: Unusual metastatic Mani-
festations of Breast Cancer.
I. Metastasis to the Mandible with
a Report of 5 Cases.
Surg., Gynec., Obstet., 83: 289-
295 (1946)
3. ASCH, M.J., P.D. WIEDEL und D.V. HABIF: Gastrointestinal
Metastasis from Carcinoma of the
Breast.
Arch.Surg., 96: 840-851 (1968)
4. BARR, J.S.: Placental metastases from Bronchial
Carcinoma.
J.Obstet., Gynaec.Brit.Emp., 60:
895 (1953)
5. BAUER, K.H.: Vom Krebsproblem.
Köln u. Opladen 1968
6. BAUMGARTNER, H. und H. STAMM: Das Problem der Mammatumo-
ren.
In Fortschr.Geburtsh.und Gynäk.,
Bd. 27 Basel (1966)
7. BEDFORD, P.D. und P.M. DANIEL: Discrete Carcinomatous
Metastasis in the Extrinsic Ocular
Muscles.
Amer.J.Ophthal., 49: 723 (1960)
8. BENDER, S.: Placental Metastases in malignant
Disease complicated by Pregnancy
with Report of 2 Cases.
Brit.Med.J., 1: 980 (1950)

9. BENIRSCHKE, K. und S.G. DRISCOLL: The Pathology of the Human Placenta. - Metastatic Tumors in Placenta and Fens. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Hrsg. O. LUBARSCHE u. F. HENKE, Bd. 7, Berlin, Heidelberg, New York 1967; 292-299
10. BIRDSALL, Ch.J., M.B. DOCKERTY und J.H. PRATT: Mammary Carcinoma to Uterine Myoma. Obstet. and Gynec., 23: 229-231 (1964)
11. BULLOCK, W.K. und A.E. HIRST: Metastatic Carcinoma of the Adrenal. Amer.J.Med., 22: 516-521 (1953)
12. CAIN, H.: Hypophysenmetastasierung bei Mammakarzinomen mit Besonderheiten im Hypothalamus. Frankfurt.Z.Path., 64: 142-152 (1953)
13. CAMPICHE, P. und W.S. LAZARUS-BARLOW: Malignant Diseases of the Breast. Statistical Study of the Records of the Middlesex Hospital. Arch.Middlesex Hosp., 5: 83 (1905)
14. CARACHE, H.: zit.nach SZEGVARI (nähere Angaben bibliothekarisch nicht zu ermitteln) (1941)
15. CARNETT, J.B. und J.C. HOWELL: Bone Metastases in Cancer of the Breast. Ann.Surg., 91: 811-832 (1930)
16. COLLINS, V.P.: Breast Cancer. The Influence of Treatment that fails to cure. Cancer, 9: 1177-1181 (1956)
17. CONKLIN, E.F.: Some unusual Complications of Metastatic Carcinoma of the Breast. Ann.Surg., 159: 420 (1964)

18. CONKLIN, E.F.: Metastatic carcinoma of the breast presenting signs and symptoms of upper gastrointestinal hemorrhage. New York J.Med., 63: 2405-2407 (1963)
19. CROSS, R.G., M.H. O'CONNOR und P.D. HOLLAND: Placental Metastasis of a Breast Carcinoma. J.Obstet.,Gynaec.Brit.Emp., 58: 810-811 (1951)
20. CUSSEN, L.J.: Metastasis of malignant Tumors to the Adrenal Gland. Med.J.Aust., 9: 39-41 (1960)
21. DELARUE, J.: Les Métastases hypophysaires. Fréquence. Étude histopathologique. Arch.Anat.path. 12: 179-182 (1964)
22. DUCHENNE, L.W.: Metastatic Carcinoma in the Pituitary Gland and Hypothalamus. J.Path.Bact., 91: 347-355 (1966)
23. EDWARDS, A.S . und J.F. HOLLAND: Metastatic Carcinoma to the Adrenal Glands with Cortical Hypofunction. Cancer, 7: 1242 (1954)
24. EHLERS, P.N. und H. GRIMSEHL: Über pathologische Frakturen unter Auswertung des Krankengutes der Chirurgischen Universitäts-Klinik Heidelberg (1943 - 1959). Langenbecks Arch.klin.Chir., 294: 667-699 (1960)
25. EHLERS, P.N. und J. RUEF: Über pathologische Frakturen beim Mammakarzinom. Langenbecks Arch.klin.Chir., 300: 415-418 (1962)
26. FALKINBURG, L.W. und J. SAVRAN: Adenocarcinoma of the Umbilicus Secondary to Carcinoma of the Breast. Amer.J.Surg., 87: 795-797 (1954)

27. FITZWILLIAMS, D.C.L.: Carcinoma of the Breast and its Method of Spread: Embolisme of Permeation.
Brit.J.Surg., 12: 650-662 (1925)
28. FRIEDREICH, N.: Krebsmetastase auf den Fötus. - Kombination von Krebs und Tuberkulose.
Virchows Arch.path.Anat., 36: 465 (1866)
29. FRITSCHKE, R.: Über Metastasen vom Mammakarzinom im Magen.
Krebsforsch., 17: 236 (1920)
30. FROMM, G.A., O. DEGROSSI, S. CLOSA und F.A. GUERRINI: Evaluation of Different Stages of Mammary Carcinoma with same Parameters.
Cancer, 20: 2235-2240 (1967)
31. GALLOWAY, J.A. und W.H. PERLOFF: Addisons Disease Secondary to Adrenocortical Destruction by Metastatic Carcinoma of the Breast
Amer.J.Med., 28: 156-158 (1960)
32. GESCHICKTER, Ch.F.: Diseases of the Breast.
Georgetown 1948
33. GIESE, W.: Metastatische Lungentumoren. - Spezielle Pathologische Anatomie.
Hrsg. E.KAUFMANN u. M.STAEMMLER
Bd. 2, 11.u.12.Aufl., Berlin 1960; 1937-1942
34. GLOMSET, D.A.: The incidence of Metastasis of malignant Tumors to the Adrenals.
Amer.J.Cancer, 32: 57-62 (1938)
35. GRAHAM III, W.P., B. GARDNER, A.N. THOMAS, G.S. GORDAN, H.F. LOKEN und L. GOLDMAN: Hypercalcemia in Carcinoma of the Female Breast.
Surg., Gynec. and Obstet., 117: 709-714 (1963)
36. GRANT, F.D.: Concerning intracranial malignant Metastases. Their Frequency and the Value of Surgery in their Treatment.
Ann.Surg. 84: 635-646 (1926)

37. GRAY, J.: Metastases of maternal Tumors to Products of Gestation. J.Obstet., Gynaec. Brit.EMP., 46: 8 (1950)
38. CURLING, K.J.: Metastases in Pituitary Tissue removed at Hypophysectomy in Women with Mammary Carcinoma. Brit.J.Cancer, 11: 519-522 (1957)
39. HAAGENSEN, C.D.: Diseases of the Breast. 1.u.2.Aufl. Philadelphia, 1956 und 1971
40. HÄGERSTRAND, I. und J. SCHÖNBECK: Metastases to the Pituitary Gland. Acta path.mikrobiol.scand., 75: 64-70 (1969)
41. HALL, Th.C., Th. GRIFFITHS und J.R. PETREK: Hypocalcemia - an unusual metabolic Complication of Breast Cancer. New Engl.J.Med., 275: 1471-1477 (1966)
42. HARRINGTON, St.W.: Fifteen-year to forty-year Survival Rates following Radical Mastectomy for Cancer of the Breast. Ann.Surg., 137: 843-849 (1953)
43. HARTMANN, W.H. und P. SHERLOCK: Gastroduodenal Metastases from Carcinoma of the Breast. An adrenal-steroid-induced Phenomenon. Cancer, 14: 426-431 (1961)
44. HOLLAND, E.: A case of transplacental Metastasis of malignant Melanoma from Mother to Fetus. J.Obstet.Gynaec.Brit.EMP., 56: 529 (1949)
45. HORNER, E.N.: Placental Metastases. Case Report: Maternal Death from Ovarian Cancer. Obstet. and Gynec., 15: 566 (1960)
46. JESSIMAN, A.G., R.S. EMERSON und F.D. MOORE: Hypercalcaemia in Carcinoma of the Breast. Ann.Surg., 157: 377-393 (1963)

47. KARIUS, I.: Behandlungsergebnisse beim Brustdrüsen-Karzinom unter Berücksichtigung der histologischen Klassifizierung.
Arch.Gynäk., 211: 45-48 (1970)
48. KASILAG, F.B. und F.N. RUTLEDGE: Metastatic Carcinoma in the Ovary.
Amer.J.Obstet.Gynec., 74: 989-992 (1957)
49. KITAIN, H.: Zur Kenntnis der Häufigkeit der Lokalisation von Krebsmetastasen mit besonderer Berücksichtigung ihres histologischen Baus.
Virchows Arch.path.Anat., 238: 289-307 (1922)
50. KLEINFELD, G.: Acute fatal Hypercalcemia - a complication in Estrogen therapie of metastatic Breast Cancer.
J.Amer.med.Ass., 181: 1137-1138 (1962)
51. KRONE, H.A. und R.Gg. ENGLERT: Metastasen eines Mammakarzinoms im Endometrium Uteri.
Zbl.Gynäk., 24: 969-972 (1959)
52. LASZLO, D., C.A. SCHULMAN, J. BELLIN, E.D. GOTTESMAN und A. SCHLLING: Mineral and Protein metabolisme in osteolytic metastases.
J.Amer.med.Ass., 148: 1027-1032 (1952)
53. LENZ, M. und J.R. FREID: Metastases to the Selektion, Brain and Spinal Cord from Cancer of the Breast and the Effect of Radiotherapy.
Ann.Surg., 93: 278-293 (1931)
54. MANNHEIMER, I.: Hypercalcaemia of Breast Cancer.
Cancer, 18: 679-691 (1965)
55. MAY, E. und D. BORM: Hyperkalzämie und Mammakarzinom.
Med.Klin., 48: 2016-2020 (1962)

56. MARTZ, G.: Die hormonale Therapie maligner Tumoren.
Berlin, Heidelberg, New York, 1968
57. MYERS, W.P.L.: Hypercalcemia in Neoplastic Disease.
Cancer, 9: 1135-1140 (1956)
58. MYERS, W.P.L., Ch.D. WEST, O.H. PETERSON und D.A. KARNOFSKY: Androgen-induced Exacerbation of Breast Cancer measured by calcium Excretion.
J.Amer.med.Ass., 161: 127-131 (1956)
59. PINEY, A.: Carcinoma of the Bone-Marrow.
Brit.J.Surg., 38: 235-252 (1922)
60. ROSE, A.M. und H. HENNIG: Karzinommetastasen in der Hypophyse.
Arch.Geschwulstforsch., 34: 58-60 (1967)
61. RUEF, J.: Ergebnisse bei der Behandlung von 1 200 Mammakarzinomen, 1943-1959.
Langenbecks Arch.klin.Chir., 294: 483-496 (1960)
62. SCHERMULY, W.: Kalziumstoffwechseländerungen bei metastasierendem Mammakarzinom unter besonderer Berücksichtigung der Hyperkalzämie.
Strahlentherapie, 105: 551-559 (1958)
63. SCHERMULY, W.: Knochenmetastasen des Mammakarzinoms.
Berlin, München 1964
64. SCHERMULY, W., K. SOLT und R. WEBER: Die Metastasierungsfolge des Brustkrebses.
Strahlentherapie, 115: 265-282 (1961)
65. SCHNEIDER, J., W. JÄNISCH und D. SCHREIBER: Zur Häufigkeit von Hypophysenmetastasen.
Pathologisch-anatomische Untersuchungen.
Zbl.allg.Path.path.Anat., 115: 74-77 (1972)

66. SCHILLING, A. und D. LASZLO: Rate of Urinary calcium Excretion following its intravenous Administration as an Indicator of Bone Metastases. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.), 78: 286-289 (1951)
67. SCHILLING, A. und D. LASZLO: Investigative tools in the Study of Calcium Metabolism in man: Balance Studies, the Calcium Tolerance Test, radioactive Calcium and Complexing Agents. Oral.Surg., 6: 139-143 (1953)
68. SCHULTZ-BRAUNS, O.: Geschwülste der Brustdrüse. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Hrsg. O. LUBARSCH u. F. HENKE Bd. 7, Berlin 1933, 273-315
69. STEMMERMANN, G.N.: Extrapelvic Carcinoma metastatic to the Uterus. Amer.J.Obstet.Gynec., 82: 1261-1266 (1961)
70. STRAUSS, G.: Ungewöhnliche Mammakarzinom-Metastasen am Genitale. Geburtsh.u.Frauenheilk., 22: 479 (1962)
71. SAPHIR, O. und M. PARKER: Metastasis of primary Carcinoma of the Breast. Arch.Surg., 42: 1003-1018 (1941)
72. SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie. Stuttgart 1970
73. SKARLOFF, D.M. und N.D. CHARKES: Bone metastases from Breast Cancer at the time of radical Mastektomy. Surg., Gynec., Obstet., 127: 763-768 (1968)
74. SMITHERS, D.W. und P.M. PAYEN: Carcinoma of the Breast: The Relation of Prognosis to Age and Menstruation. Symp.on the Progn.of Malignant tumors of the Breast. Basel 1963

75. SMULDERS, J. und W. SMETS: Les Métastases des Carcinoms mammaires. Fréquence des Métastases hypophysaires.
Bull.Ass.Franc.Cancer, 47: 434-454 (1960)
76. SNELL, W. und R.K. BEALS: Femoral Metastases and Frakturen from Carcinoma of the Breast.
Surg., Gynec., Obstet., 119: 22-25 (1964)
77. SPRATT, J.S.: Locally Recurrent Cancer after Radical Mastectomy.
Cancer, 20: 1053 (1967)
78. STAEMMLER, M.: Metastatische Geschwülste des Herzens. Spezielle Pathologische Anatomie.
Hrsg. E.KAUFMANN u. M.STAEMMLER
Bd. 1, 11.u.12.Aufl., Berlin, Heidelberg, New York 1956; 155-156
79. SZEGVARY, M., Z. SZEREDAY und J. ORMOS: In die Gebärmutter metastasierender Brustkrebs.
Arch.Geschwulstforsch., 21: 208-213 (1962)
80. TALBOT-DERY,(?) und J.L. BONENFANT: Étude des Cancers et de la Distribution des Métastases.
Bull.Ass.Franc.Cancer, 48: 666-671 (1961)
81. TÖRÖK, G.v. und R. WITTELSHÖFER: Statistik des Mammakarzinoms.
Langenbecks Arch.klin.Chir., 25: 873 (1880) - zit.nach TURKSOY, N.
82. TURNER, J.W. and H.L. JAFFE: Metastatic Neoplasms, clinical and roentgenological study of involment of Skeleton and Lungs.
Amer.J.Roentgenol., 43: 479-488 (1940)
83. TURKSOY, N.: Ovarian Metastases of Breast Carcinoma.
Obstet.and Gynec., 15: 573-577 (1960)

84. WALTHER, H.E.: Krebsmetastasen.
Basel 1948
85. WALZ, K.: Über Plazentatumoren.
Verh.dtsch.path.Ges., 10: 279-282
(1906)
86. WARREN, S. und E.M. WITHAM: Studies on Tumor metastasis.
The Distribution of Metastasis in
Cancer of the Breast.
Surg., Gynec., Obstet., 57: 81 (1933)
87. WILLIS, R.A.: The Spread of Tumors in the Human
Body.
London, 1934
88. WILLIS, R.A.: A solitary metastasis in the Brain
from a Cracinoma of the Breast.
J.Path.Bact., 48: 474 (1939)
89. WILLIS, R.A.: Pathology of Tumors.
London, 1948
90. WUKETICH, St.: Das Erscheinungsbild der Leberme-
tastasen und seine differential-
diagnostische Bedeutung.
Beitr.path.Anat., 122: 363-380 (1960)

7. LEBENSLAUF

Hermann Albert Trauth, geboren am 17. November 1944 in Edenkoben/Südl.Weinstraße, Sohn von Albert Trauth, Metzgermeister, verstorben 1966 und Elisabeth Anna Trauth, geb. Rößler, beide wohnhaft in St. Martin, seit 1947 in Edenkoben.

Verheiratet seit 1970; ohne Kinder.

5 Jahre Volksschule in Edenkoben,

9 Jahre Gymnasium, davon 3 Jahre humanistisches Gymnasium als Schüler des bischöflichen Konvikts Speyer, 3 Jahre neusprachliches Gymnasium Ludwigshafen und 3 Jahre Realgymnasium St. Ingbert/Saar als Schüler des Internats St. Fidelis.

1965 Abitur am staatlichen Realgymnasium St. Ingbert.

2 Semester Studium der Philosophie/Theologie in Innsbruck und Mainz.

12 Semester Studium der Medizin in Mainz.

Staatsexamen Medizin Sommer 1971 in Mainz.

Als Medizinal-Assistent 1972 3 Monate am Pathologischen Institut der Universität Mainz, 6 Monate am Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Fulda, 1973 5 1/2 Monate an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Rockenhausen/Donnersbergkreis, seit 1. Juli an der chirurgischen Abteilung des St. Rochus-Krankenhauses in Mainz-Mombach.

